N° 64

2

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

Insuffisance hépatique et Indicanurie

Contribution à l'Etude du Syndrome urinaire

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 2 Juillet 1904

PAR

Léon PEAUDELEU

INTERNE DES HÔPITAUX DE MARSEILLE (CONCOURS 1901-1902)
ANCIEN EXTERNE DES MÊMES HÔPITAUX (CONCOURS 1899)
LAURÉAT DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE (CONCOURS 1902)
LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES BOUCHES-DU-RHÔNE
PRIX DES INTERNES (CONCOURS 1903)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La valeur séméiologique des modifications subies par les urines est si grande que le diagnostic ne peut, dans bien des cas, être complètement élucidé que lorsqu'elles ont été scientifiquement définies.
Prof^r GUYON.

MARSEILLE
IMPRIMERIE MARSEILLAISE
39, Rue Sainte, 39

1904

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
TRUC..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲).
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologique	GRYNFELTT.
— — chargé du cours, M. VALLOIS.	
Thérapeutique et Matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des Maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicales	GRANEL
Clinique chirurgicale	FORGUE.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des Maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires :

MM. JAUMES, PAULET (O. ✲), E. BERTIN-SANS (✲).

M. H. GOT, *Secrétaire honoraire.*

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements	MM. PUECH, agrégé.
Clinique annexe des Mal. syphilitiques et cutanées.	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des Maladies des vieillards	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	JEANBRAU, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LECERCLE.	MM. PUECH.	MM. VIRES.
BROUSSE.	VALLOIS.	IMBERT.
RAUZIER.	MOURET.	VEDEL.
MOITESSIER.	GALAVIELLE.	JEANBRAU.
DE ROUVILLE.	RAYMOND.	POUJOL.

M. IZARD, *Secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GRASSET (✲), prof., président.	MM. BROUSSE, agrégé.
CARRIEU, professeur.	VEDEL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

L. PEAUDELEU:

A Monsieur le Général LEGRAND

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur le Docteur VIDAL

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

A Monsieur le Docteur BRUN

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

A Monsieur le Docteur ALEZAIS

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE, MÉDECIN DES HÔPITAUX

L. Peaudeleu.

A Monsieur le Docteur BOY-TEISSIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A Monsieur le Docteur SCHNELL

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A Monsieur le Docteur PAGLIANO

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MES AMIS LES DOCTEURS

POUCEL, BRUNEAU, TERRAS et JOUVE

L. Peaudeleu.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GRASSET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

L. PEAUDELEU.

AVANT-PROPOS

Dans les quelques pages qui vont suivre, nous dirons un mot de l'insuffisance hépatique en général. Sans insister sur cette question, aujourd'hui connue, il nous appartient de résumer les signes de cette insuffisance, de rappeler brièvement les moyens classiques grâce auxquels on fait le diagnostic et d'insister davantage sur les symptômes qui font reconnaître le petit hépatisme. Il y a là une étude des plus intéressantes, si l'on compare cet état d'hypohépatie aux phénomènes que l'on trouve dans la néphrite chronique au début et auxquels Dieulafoy a attaché le nom de « petit brightisme ».

Nous discuterons ensuite la valeur de ces signes, surtout de ceux dont l'étude récente a fait voir toute l'importance ; nous aurons surtout en vue l'indican et les composés de la série aromatique, dont la présence dans les urines peut être considérée comme fonction d'altérations hépatiques et, par suite, d'insuffisance fonctionnelle en rapport avec ces altérations.

Une place à part dans ce travail sera réservée à l'étude de l'indican et des corps qui en dérivent. Ce chapitre est indispensable, si l'on veut savoir de quelle manière se forme l'indican et surtout si l'on partage les théories actuelles sur la formation de l'indol et du scatol dans le foie lui-même.

L'indicanurie sera ensuite étudiée comme symptôme de l'insuffisance hépatique à tous les degrés. Nous la

décrirons surtout dans les états où l'on observe une déchéance ou un hypofonctionnement de la glande hépatique. Nous pourrons ainsi examiner successivement :

a) L'indicanurie dans les maladies gastro-intestinales ;

b) L'indicanurie dans les maladies du cœur ;

c) L'indicanurie dans les intoxications et les hépatopathies ;

d) L'indicanurie dans les maladies infectieuses.

A côté de l'indicanurie envisagée dans ses rapports avec l'insuffisance hépatique, nous insisterons sur certains caractères chimiques que peuvent présenter les urines de malades chez qui les signes cliniques font reconnaître un degré plus ou moins accusé d'hypohépatie fonctionnelle.

Nous mentionnerons les corps trouvés, à l'analyse, dans ces divers cas pathologiques.

Ces corps, ainsi décelés, au cours d'une analyse complète, peuvent avoir une grande importance dans le diagnostic de l'altération hépatique, surtout dans le cas où quelques signes cliniques sont plus ou moins effacés. Leur présence peut fournir une véritable indication, constituer un ensemble de véritables petits signes urinaires de l'hépatisme et, par suite, mettre sur la voie du diagnostic.

Nous étudierons ces composés dans un chapitre spécial. Ce sont, pour les nommer dès à présent : l'uroérythrine, les pigments biliphéïques, la tyrosine, la leucine, la créatinine, et nous insisterons particulièrement sur l'excès de soufre incomplètement oxydé, dernier signe

qui a la valeur d'une véritable formule urinaire spéciale à l'insuffisance hépatique. Lépine et Guérin nous ont, d'ailleurs, fait connaître ce signe et nous citerons leurs observations à ce sujet.

Il y aura place ensuite pour une série d'observations cliniques que nous apportons à l'appui de notre thèse ; parmi celles-ci, la plus grande partie nous a été fournie par des malades atteints de maladies infectieuses (la variole et la peste), précisément parce que, dans ces affections que nous avons pu étudier de près, le foie est toujours altéré et l'indicanurie fréquemment observée.

Diverses autres observations, personnelles ou non, feront voir également l'importance du syndrome urologique, comme témoin probable, sinon certain, d'une méïopragie hépatique.

Nous terminerons enfin par des conclusions, dans dans lesquelles nous nous efforcerons de mettre en valeur la complexité du syndrome urinaire, l'utilité de la recherche de l'indican dans toutes les hépatopathies et la présence constante, dans les urines, de produits multiples consécutifs aux troubles de désassimilation.

Insuffisance hépatique et Indicanurie

Contribution à l'Etude du Syndrome urinaire

CHAPITRE PREMIER

Le syndrome urinaire dans l'insuffisance hépatique.

Depuis que l'on connaît l'importance de l'étude du syndrome urinaire dans l'insuffisance hépatique, des recherches multiples ont été faites dans cette voie : les rapports de l'urine avec l'organisme d'où elle dérive sont des plus intimes et n'ont pas besoin d'être longuement exposés. Vieillard, dans son traité de l'*Urine humaine*, a dit que l'urine est le miroir le plus fidèle que nous possédions des échanges nutritifs. Cet axiome de physiologie est surtout applicable dans tous les cas où existent des altérations hépatiques plus ou moins marquées, altérations qui peuvent venir troubler les divers rôles fonctionnels du foie. Pour ne prendre qu'un exemple, envisageons ici l'urée : nous savons que, au point de vue pondéral, c'est le produit le plus important de l'élimination azotée chez l'homme et chez les mammifères et, puisqu'il est admis que le foie a un rôle important dans la formation des matières azotées éliminées par les reins, on conçoit tout l'intérêt que présente la recherche des rapports azotés.

Nous rappellerons également, dans un autre chapitre, que, parmi les signes les plus constants des troubles fonctionnels

du foie, on trouve la formation imparfaite de l'urée prouvée par l'augmentation du dépôt d'acide urique ou d'urates ; enfin, quand une grande partie du parenchyme hépatique a été détruite par une lésion quelconque, l'urée, recherchée à l'analyse, a considérablement diminué de quantité, ou même, dans certains cas, a disparu complètement. Le professeur Brouardel a, d'ailleurs, démontré que la quantité d'urée sécrétée dans les vingt-quatre heures était influencée par deux conditions également importantes :

1° L'intégrité ou l'altération de la cellule hépatique ;

2° Le degré d'activité de la circulation hépatique.

Quant à l'albumine, on sait que le rôle du foie vis-à-vis de ce produit est des plus complexes, mais Vieillard prétend que le foie agit en transformant l'ammoniaque en urée, en enlevant encore à l'acide urique de son carbone pour en faire de l'urée et, enfin, en réduisant la toxicité des nombreux poisons urinaires à forte teneur en carbone.

On peut dire enfin, avec Labadie-Lagrave, que les « maladies du foie sont parmi les premières qui entravent la transformation de la matière azotée ». La présence, dans les urines, des corps de la série aromatique dénote également un état de moindre résistance de la cellule hépatique, et l'indicanurie peut s'ajouter aujourd'hui aux signes déjà nombreux de l'insuffisance hépatique.

Dans cet état d'insuffisance, également d'autres indications diagnostiques sont venues compléter la séméiologie urinaire; nous citerons ici la surproduction réelle de l'acide urique dans l'organisme. Cette production exagérée d'acide urique a été mentionnée également dans la leucémie, mais elle a surtout été bien constatée dans toutes les affections hépatiques et, en particulier, dans la cirrhose du foie. Enfin la présence dans les urines de l'urobiline, des indoxyl- et scatoxylsulfates et d'un corps encore mal connu, l'acide oxypro-

téique, sont des témoins du manque de résistance de la barrière hépatique et de son insuffisance antitoxique.

Nous mentionnerons également, dans le cours de cet exposé, l'importance que certains auteurs ont attachée à des corps de la chimie organique, tels que la leucine et la tyrosine, qu'il faut toujours rechercher dans une analyse d'urines, où ils peuvent être trouvés dans certains cas d'hépatopathies.

Parmi tous ces composés que l'on peut trouver à l'analyse dans les cas que nous venons de signaler, le plus important est encore l'indican, qui, joint à son homologue méthylé : le scatol, se laisse facilement déceler par les divers réactifs.

A ce sujet, nous pouvons dire qu'au cours de l'épidémie de variole qui a sévi à Marseille pendant les années 1902–1903, nous avons eu l'occasion de faire des recherches multiples sur les urines des varioleux, notamment dans le service de M. le professeur Alezais.

Nos recherches ont porté principalement sur l'urologie des formes confluentes et hémorragiques, et nous avons constamment trouvé, en rapport avec la présence des composés aromatiques dans les urines, des altérations hépatiques évidentes. On sait que, de toutes les maladies infectieuses, il n'en est pas, comme la variole, qui présentent des déterminations hépatiques aussi fréquentes. Les altérations cellulaires, si elles ne se manifestent pas par des signes cliniques évidents, n'en entraînent pas moins, dans les formes confluentes de la variole, une issue rapidement fatale. Plusieurs auteurs n'ont-ils pas dit que les hémorragies de la variole, de beaucoup semblables à celles de l'ictère grave, provenaient non seulement d'une altération du milieu sanguin, mais encore et surtout de l'insuffisance hépatique proprement dite. Et cette hypothèse nous montre bien la gravité de la variole hémorragique, dans laquelle le foie paraît ne plus exercer son action antitoxique.

Les poisons organiques constamment formés dans l'intérieur de l'économie ne sont ainsi nullement détruits : ils doivent se trouver en grande partie dans les urines et c'est, en effet, ce qui a lieu. Le foie, nous le savons, exerce son influence sur les divers poisons endogènes, sur les produits toxiques fabriqués dans l'intestin, sur les déchets provenant de la désassimilation, sur les peptones, les sels ammoniacaux ; les composés de la série aromatique : phénol, crésol, indol, scatol, sont en partie résorbés dans le tube digestif et s'éliminent dans les urines, à l'état de dérivés sulfo-conjugués.

Ces corps sont d'autant plus abondants dans les urines que les putréfactions et les fermentations intestinales, consécutives à l'alimentation, sont plus actives. Toutefois, on peut trouver de l'indican, du scatol, même en grande quantité, dans les urines de malades soumis à la diète lactée. Il ne s'agit donc pas ici de fermentations intestinales anormales, mais plutôt d'une altération des cellules hépatiques actuellement insuffisantes (1).

Nous n'omettrons pas de mentionner que, dans toutes les infections s'accompagnant d'une forte hyperthermie, l'on peut trouver des altérations hépatiques notables ; les lésions peuvent porter sur le tissu conjonctif, mais elles se localisent plutôt sur les organes glandulaires. Les dégénérescences partielles varient d'aspect ; il y a dans la masse hépatique des îlots qui ont subi la dégénérescence graisseuse : ce type se trouve surtout dans l'insuffisance hépatique d'origine infectieuse. Brouardel, Desnos, Huchard ont signalé ce fait. Dans la variole où l'insuffisance hépatique d'origine hypertoxique est très fréquente, on trouve plus fréquemment un aspect graisseux, une coloration jaunâtre, en tout semblable

(1) Peaudeleu et Barraja. — L'indicanurie dans la variole et ses rapports avec les lésions du foie (*Marseille-Médical*, 1903).

au mastic ; ce foie mastic présente macroscopiquement l'aspect de la dégénérescence graisseuse. M. le professeur Fr. Arnaud a d'ailleurs démontré que cette coloration est due à la diapédèse et à l'infiltration embryonnaire ; cet aspect a été pris plus d'une fois, à l'œil nu, pour de la dégénérescence graisseuse. Disons également, et avec le professeur Fr. Arnaud, qu'en dehors de cette apparence graisseuse on peut noter les altérations et les caractères de la stéatose la plus avancée. C'est surtout dans les formes confluentes, évoluant rapidement vers la mort, que l'on se trouve en présence d'un véritable foie gras. La stéatose est alors rapide, le foie est rapidement dégénéré ; il semble qu'il s'agisse, dans ce cas, d'une forme de variole hypertoxique, agissant sur les cellules du foie à la manière d'un poison stéatogène, tel que le phosphore blanc ou la toxine de l'ictère grave (1).

Il y a également un point qui a quelque importance dans cette question de l'insuffisance hépathique : nous voulons parler ici de la coloration des urines. En effet, les modifications de couleur que ce liquide présente ne sont, en général, pas dues à l'absorption de certains médicaments ou d'un régime alimentaire spécial. Les urines des hépatiques ont donc une coloration spéciale qui, en général, leur est propre. Cette coloration varie, suivant les cas, depuis le jaune rouge jusqu'au jaune orangé, en passant par le vert, le vert foncé et même le brun. L'aspect verdâtre des urines est en général dû à la pigmentation d'origine biliaire.

A côté des pigments biliaires proprement dits, se trouvent certains pigments dérivés de la bile qui, comme l'urobiline, contribuent à donner aux urines une teinte ocre caractéristique. C'est à ces urines (urines hémaphéïques de Gübler) que ce même auteur assignait la teinte de « vieil acajou ».

(1) Fr. Arnaud. — Le foie varioleux (*Marseille-Médical*, 1899, p. 132).

Ces urines, ainsi colorées, sont, d'après Gübler, tout à fait particulières à l'insuffisance hépatique, et cette teinte spéciale serait due à une destruction massive des hématies, d'où l'anémie que l'on peut constater facilement chez les vieux hépatiques. A. Robin prétend même que cette destruction est trop considérable pour que le foie puisse opérer la transformation de leur matière colorante en pigments biliaires. On sait, en effet, que les pigments de la bile normale sont la bilirubine et la biliverdine. La biliverdine provient, elle-même, d'une transformation de la bilirubine par oxydation ; on sait que l'origine première de ces pigments a été recherchée du côté du sang. Neumann a montré que l'hémoglobine se transforme en hémosidérine et en hématoïdine, qui est un corps très voisin de la bilirubine. Gilbert et Carnot disent que les pigments biliaires ainsi déversés dans l'intestin y sont détruits en partie, et en partie déversés dans le tube digestif. Ces derniers sont de nouveau absorbés, repris par la circulation et ramenés sans altération au foie.

En considérant ainsi la présence, dans les urines, des divers composés mentionnés plus haut, la coloration spéciale des urines, etc., on peut se rendre compte de l'insuffisance hépatique au point de vue urologique.

CHAPITRE DEUXIÈME

L'insuffisance hépatique proprement dite.

Nous rappellerons, ici, que l'on entend sous le nom d'*insuffisance hépatique* un état dans lequel la cellule hépatique, par suite de modifications ou d'altérations diverses, ne peut plus suffire à ses fonctions.

Lorsque l'on se trouve en présence d'un malade atteint d'insuffisance fonctionnelle du foie, ses téguments offrent ordinairement une teinte jaunâtre plus ou moins foncée ; quelquefois, lorsque les troubles fonctionnels s'accompagnent d'acholie, la coloration de la peau peut être beaucoup plus pâle, mais souvent les conjonctives présentent une teinte jaune sale caractéristique. L'amaigrissement devient considérable ; l'absorption au niveau de l'intestin se faisant d'une façon très défectueuse, une alimentation intempestive amènera, dans ce cas, des troubles gastro-intestinaux, susceptibles d'accélérer la marche de la maladie.

Le malade, affaissé dans son lit, en état de prostration, ne porte plus aucune attention aux paroles qu'on lui adresse ou aux personnes qui se tiennent autour de lui : il est dans la torpeur la plus complète, et cet état d'adynamie et de prostration peut aller jusqu'au coma complet. Souvent aussi, on peut noter une fatigue intense, de la céphalée, des accès de dyspnée survenant à tout propos ; enfin la coexistence de troubles nerveux est des plus fréquentes : nous pouvons citer, en effet, l'agitation dans ses divers degrés, l'insomnie, les soubresauts, les convulsions et quelquefois un violent délire de paroles et d'actions. Mais, dans la grande majorité des cas,

le délire n'est pas très marqué, c'est plutôt une somnolence entrecoupée de rêves et de marmottements.

Du côté du tube digestif, on trouve la langue sale, desséchée, présentant quelquefois un aspect vernissé et noirâtre caractéristique ; des vomissements jaunâtres se produisent par accès ; il y a du tympanisme abdominal, et assez souvent même on peut noter un certain degré d'épanchement ascitique. Il peut également y avoir alternative de diarrhée et de constipation.

Du côté du système respiratoire, il y a de nombreuses modifications : à une inspiration lente succède une expiration brusque, quelquefois suivie d'une pause plus ou moins longue. Ce rythme peut également faire place au rythme de Cheyne-Stokes. Nous avons mentionné plus haut les accès de dyspnée qui se rencontrent assez souvent au nombre des symptômes respiratoires de l'insuffisance hépatique.

Comme autres signes caractéristiques, on trouve le pouls rapide, inégal, très arythmique, à pulsations avortées. L'hypothermie a été signalée dans de nombreux cas ; celle-ci peut même se constater sans thermomètre, chez les malades dont les extrémités se refroidissent rapidement, surtout dans les formes graves de la maladie.

Enfin, un point important est, sans contredit, l'apparition des hémorragies, qui indique, plus que tout autre symptôme, l'importance des altérations du parenchyme hépatique. C'est au moment où le facies est grippé, les urines rares, l'amaigrissement considérable que ces hémorragies apparaissent. Elles portent le dernier coup au malade, déjà si affaibli, et se caractérisent par leur fréquence et leurs multiples variétés (épistaxis, ecchymoses purpuriques, épanchements sanguins, hématémèses, melæna).

Nous trouvons cette symptomatologie surtout dans la grande insuffisance hépatique, dans l'anhépatie proprement

dite, lorsque éclate plus ou moins brusquement un ensemble de troubles qui donnent la preuve d'un obstacle dans le fonctionnement du foie. Ce syndrome rappelle alors les suites si dramatiques de l'opération de la fistule d'Eck. Il s'ensuit que l'évolution de la maladie ne peut être que très rapide. Le malade meurt ordinairement dans le coma et l'hypothermie ; ou bien, au milieu du délire et des accidents convulsifs, tous symptômes présentant quelque analogie avec ceux de l'insuffisance rénale suraiguë. Quelquefois, les phénomènes hyperthermiques, s'ils existent, peuvent être dus à une infection biliaire ou consécutifs à un processus d'angiocholite.

Enfin, lorsque la coloration ictérique manque totalement, l'acholie est plus ou moins complète : il y a alors suppression totale de la fonction hépatique. La cellule est altérée, parfois même complètement détruite ; la déchéance glandulaire est absolue et la mort arrive rapidement.

Ainsi se termine, le plus souvent, l'insuffisance hépatique ; son cours peut être plus ou moins allongé, mais aussi soudainement interrompu par des hémorragies des divers organes, entraînant alors l'issue fatale.

D'autres fois, les localisations sur l'endocarde ou le myocarde, les altérations de la séreuse péricardique elle-même contribuent à cacher, sous leur bruyante symptomatologie, la maladie primitive.

Enfin, dans certains cas, les lésions rénales sont souvent suffisantes, à elles seules, pour entraîner rapidement la mort au milieu des phénomènes de l'urémie aiguë.

A. — **Rôle de la cellule hépatique. — L'hépato-pancréas.**

Il est presque superflu de dire que, dans tout ce qui concerne l'insuffisance hépatique, c'est le degré de résistance

de la cellule glandulaire elle-même, qu'il ne faut jamais omettre de considérer.

« La cellule hépatique, disent Gilbert et Carnot, constitue, à elle seule, un microscome glandulaire possédant un système sécréteur : le protoplasme hépatique et un système excréteur représenté par les surfaces de contact de la cellule avec les voies sanguines et biliaires, dans lesquelles elle peut déverser directement ses produits. »

C'est grâce au contact cellulo-sanguin et au contact cellulo-biliaire que toute la masse hépatique va fonctionner synergiquement. Les produits de l'activité cellulaire vont donc être en rapport avec le fonctionnement de la glande elle-même. Nous les connaissons tous assez bien aujourd'hui ; ce sont, pour les rappeler : le glycogène, la graisse, les sels de fer qui seuls peuvent être décelés par une réaction chimique ; les pigments viennent ensuite témoigner du rôle fonctionnel complexe que joue le parenchyme hépatique. En plus de ces ferments multiples d'origine hépatique, nous mentionnerons la présence de divers corps ou composés qui, comme les alcaloïdes, peuvent être retenus ou transformés.

On conçoit donc que la cellule hépatique est seule nécessaire pour assurer les fonctions du foie. La forme de l'organe en général importe peu, de même que la disposition de sa charpente fibreuse, ainsi que sa ramification vasculaire.

Ce que nous ne connaissons pas encore très bien, ce sont les rapports du foie et du pancréas et la sympathie fonctionnelle qui semble les unir. Peut-être même faut-il penser qu'à l'insuffisance hépatique proprement dite vient s'ajouter, dans les formes graves, une insuffisance pancréatique, que nos moyens cliniques ne nous permettent pas de reconnaître actuellement. En effet, si l'on étudie l'anatomie comparée, on peut reconnaître que, chez certaines espèces, le foie est diversement modifié et que son volume semble souvent être

en raison inverse de celui du pancréas. Chez beaucoup d'êtres classés au bas de l'échelle animale, le foie et le pancréas semblent ne constituer qu'un seul et même organe, qui cumule les diverses fonctions. On peut dire aussi que, chez l'homme et les vertébrés supérieurs, il n'y a pas séparation absolue entre les deux glandes ; on connaît l'influence du suc pancréatique sur la transformation des graisses ; enfin les trois ferments du foie — les ferments trypsique, stéapsique et amylolytique — semblent commencer un travail d'élaboration et de transformation chimique qu'il sera donné au foie de continuer et d'achever.

« Mais surtout, dit Gilbert, il est un autre accouplement du foie et du pancréas qui s'exerce par la voie sanguine et que l'on connaît encore assez mal. Le pancréas et le foie agissent de concert, dans l'économie des substances hydrocarbonées et dans la genèse des glycosuries morbides. »

On peut mentionner également ici l'accouplement vasculaire des deux organes et leur action fonctionnelle commune au point de vue de la production du fer ou tout au moins de la rétention des pigments ferriques à l'intérieur de leur parenchyme glandulaire.

Dans la grande question de l'insuffisance hépatique, il n'est donc pas inutile de signaler les sympathies physiologiques qui existent entre ces deux grands viscères ; nous verrons combien fréquents et beaucoup plus graves sont les troubles dans le processus chimique intra-hépatique, lorsque le pancréas est en état d'insuffisance fonctionnelle.

Ces troubles, nous les reconnaîtrons par l'étude approfondie du syndrome urinaire ; nous tiendrons compte de la proportion et de la fréquence des éléments anormaux, pour pouvoir établir le diagnostic urologique de l'insuffisance hépatique.

Nous devons ici ouvrir une parenthèse pour mentionner le rôle de la rate, comme complément du grand système hépato-pancréatique.

B. — La rate et l'insuffisance hépatique.

C'est un fait connu depuis longtemps que la coexistence des affections de la rate avec celles du foie. Ces deux organes peuvent être simultanément frappés : les tares de l'un de ces organes, antérieures à celles de l'autre, exercent, sur les modifications qui se développent dans cet autre organe, une influence plus ou moins directe. Il est incontestable, dit Charrin, que le foie, spécialement au cours de quelques cirrhoses hypertrophiques, paraît avoir sur telle splénomégalie une indéniable action. De plus, on peut dire que le foie et la rate ont des fonctions presque identiques, ou du moins se complétant l'une l'autre. Le rôle qui est attribué à ces deux organes est aujourd'hui suffisamment connu. Parmi les fonctions organiques les plus importantes, nous devons mentionner, pour l'un et l'autre de ces viscères : les fonctions antitoxique, bactéricide, hématopoïétique, digestive, pigmentaire, etc.

Dans ces conditions, il est facile de comprendre comment les lésions de l'un quelconque de ces organes glandulaires vont retentir sur l'autre, et comment peut s'établir le processus de compensation. Ainsi l'insuffisance hépatique est apte à imposer à la glande splénique une suractivité supplémentaire allant jusqu'au surmenage. D'autre part, les voies sanguines, lymphatiques ou séreuses, avec elles peut-être le système nerveux, sont propres à rapprocher ces organes, au moyen de communications plus ou moins directes, à propager à l'un les détériorations de l'autre.

« Mais, dit Charrin, si l'on est en droit de penser que la rate possède une influence sur la genèse des insuffisances hépatiques, à l'heure présente, sauf, à la rigueur, une certaine

infériorité qualitative de la bile, on est impuissant à préciser et la nature et le degré de cette influence (1). »

C. — **Le foie dans les infections.**

Toutes les maladies infectieuses, quelles qu'elles soient, peuvent déterminer, au niveau du foie, à l'intérieur de son parenchyme, des lésions anatomiques et des troubles fonctionnels. Ces lésions varient naturellement, suivant le degré de résistance de l'organisme et, en particulier, de la glande hépatique. Les altérations que présente le parenchyme glandulaire sont aussi sous la dépendance des maladies antérieures qui peuvent avoir créé dans le foie, et lors de leur passage, un lieu de moindre résistance.

Les lésions du foie dans les infections présentent donc des degrés multiples et variés, non seulement d'une maladie à l'autre, mais aussi dans la même maladie et quelle que soit la nature de l'être qui en est atteint (homme ou animal). Si l'on étudie, par exemple, la tuberculose, dit Roger, on remarque que la maladie se traduit chez la poule par des nodules vitreux, chez le faisan par des lésions cirrhotiques. On voit donc, par ces deux exemples, comment se comporte une même infection (la tuberculose) chez deux animaux différents (la poule et le faisan), et il est facile de comprendre quels multiples aspects peuvent présenter les cellules hépatiques, sous l'influence de tel ou tel poison, ou mieux de telle ou telle toxine.

Il ne suffit pas de connaître l'anatomie pathologique du foie ainsi altéré, il faut aussi étudier les troubles fonctionnels que cet organe est susceptible de présenter.

(1) Charrin. — *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 1902.

Nous verrons, dans le prochain chapitre, que le foie arrête et transforme la plupart des poisons d'origine externe ou d'origine interne ; outre son rôle de grenier d'abondance, il est aussi, suivant la pittoresque expression : une sentinelle avancée contre l'infection, et, on peut le dire, surtout contre l'infection par les produits microbiens. Cette fonction étant intimement liée à la présence du glycogène, Roger a été conduit à rechercher ce que devenait la glycogénie au cours des infections. Dans le charbon et la maladie streptococcique, la quantité de glycogène contenue dans les cellules reste normale, pendant la première période de ces infections, malgré l'élévation thermique qui atteint et dépasse 41°. La quantité de sucre que présente le sang ne donne pas de très grandes variations. Elle paraît être même assez constante. Plus tard, quand apparaissent les phénomènes graves, lorsqu'il s'agit d'une infection par des microorganismes très virulents, et qu'à la période de crise la température s'abaisse, le glycogène disparaît rapidement. Les conclusions de Roger sont que, dans le charbon principalement, le sucre du sang augmente d'une façon plus ou moins rapide et constante, et que, d'autre part, dans la streptococcie, il diminue très sensiblement (1).

D'une façon générale, on peut dire que, dans les infections, l'insuffisance hépatique serait infiniment plus fréquente si le foie n'était doué d'un pouvoir de génération surprenant, qui lui permet, dans de nombreux cas, de compenser, au point de vue anatomique et au point de vue fonctionnel, des lésions destructives, parfois considérables.

(1) Roger. — *Le foie dans les infections.*

D. — Des fonctions complexes du foie.— Les signes de l'insuffisance.

On aura une idée des troubles qui se produisent dans le chimisme hépatique, si l'on considère les divers rôles du foie dans l'organisme. Le foie préside à un grand nombre de transformations chimiques. C'est une machine à rouages complexes, sans cesse en mouvement, qui élabore un grand nombre de composés, détruit ou transforme d'autres éléments, et il y a certainement, dans cette continuelle mutation de la matière, une loi, encore inconnue, qui en régit le mécanisme.

Les troubles qui sont la conséquence d'altérations morbides variées retentiront proportionnellement à l'intensité de la cause, et l'on pourra observer, soit du côté de la sécrétion interne, soit du côté de la sécrétion externe du foie, des anomalies plus ou moins sensibles.

Les signes de l'insuffisance hépatique feront alors leur apparition ; ils seront plus ou moins marqués, mais seront répartis en trois grandes catégories en rapport avec : 1° *la fonction sanguine du foie* ; 2° *la fonction alimentaire* ; 3° *la fonction dépuratrice.*

On connaît aujourd'hui le retentissement que produisent les diverses altérations hépatiques sur le système sanguin (les hématies, la fibrine, les ferments coagulants).

Si le foie présente, dans son parenchyme, des altérations multiples, le premier rôle du foie, celui de régulariser le débit du sang, n'est plus assuré; l'élasticité des travées inter cellulaires n'existe plus ; ce n'est plus l'éponge hépatique dont la masse, facile à distendre, servait de réservoir régulateur : il se produira, dans ce cas, une insuffisance d'origine mécanique.

« Le foie est donc une véritable éponge régulatrice, dit Gilbert ; son rôle de réservoir annexé au cœur est d'autant plus utile qu'il est sur le trajet des veines intestinales d'un débit essentiellement variable. On sait, d'ailleurs, qu'après extirpation complète du foie, ou après ligature du tronc porte, des phénomènes d'asystolie aiguë se déclarent immédiatement, avec dilatation du cœur droit, entraînant la mort de trois à six heures après l'opération. »

L'insuffisance hépatique pourra également s'accompagner d'un trouble dans le rôle hématopoïétique du foie ou, au contraire, favoriser le processus d'hématolyse qui appartient également à cette glande.

Les fonctions martiales du foie pourront être également amoindries, les troubles de la sécrétion biliaire feront enfin leur apparition ; c'est à ce moment que l'on pourra trouver dans les urines le syndrome urologique si important de l'insuffisance hépatique.

Mais c'est surtout dans sa fonction dépuratrice troublée que le foie manifeste sa réaction pathologique ; il présente alors une insuffisance antitoxique marquée : la cellule hépatique surmenée n'arrête plus les poisons, ne fixe plus les albuminoïdes, ne transforme plus les graisses, et laisse enfin se former dans l'organe tous les composés de la série aromatique (indol, scatol, etc.) que nous allons tout à l'heure trouver en grande quantité dans les urines.

Si, donc, nous voulons passer rapidement en revue les signes cliniques urinaires de l'insuffisance hépatique, il nous faut successivement envisager les troubles : 1° des fonctions sanguines ; 2° des fonctions alimentaires ; 3° des fonctions antitoxiques.

Dans la première catégorie, nous pourrons trouver successivement les troubles de l'hydraulique sanguine, le syndrome de l'hypertension porte et de l'hypotension artérielle

dont le degré pourra varier suivant la plus ou moins grande élasticité de la masse hépatique, qui sera plus ou moins sensible aux processus congestifs. Il peut y avoir aussi coexistence de l'hypertension sus-hépatique avec la congestion passive du foie. On pourra également constater, en plus de ces troubles mécaniques, dans l'hydraulique hépatique, des troubles d'élaboration et de régression des hématies, et de plus la présence de pigments anormaux.

Enfin, parmi les troubles des fonctions sanguines, il est encore à signaler d'autres altérations également importantes des troubles de la coagulation, des hémorragies , car l'on sait depuis peu que le foie normal ou l'extrait de foie a une action hémostatique très efficace, et que, par suite, le degré d'insuffisance hépatique peut être en quelque sorte regardé comme proportionnel à l'abondance et à la fréquence des hémorragies. Citons enfin, les troubles martiaux : dans ce cas, la masse hépatique ne présente plus sa quantité de fer normale. Cette quantité peut varier de diverses façons, sans que l'on puisse en préciser les conditions. Ces anomalies constituent les troubles martiaux proprement dits et consistent en hypersidérose et en pigmentation.

Les perturbations dans les fonctions alimentaires sont encore plus intéressantes à noter dans la recherche de l'insuffisance hépatique; nombreuses, en effet, sont les glycosuries d'origine hépatique. Parmi celles-ci, la glycosurie alimentaire est reconnue par l'épreuve de Colrat (ingestion de 150 à 200 grammes de glycose). Disons tout de suite que ce procédé n'est pas d'une rigoureuse exactitude dans les indications qu'il peut donner ; et, aujourd'hui, on ne lui accorde certainement plus la même valeur qu'auparavant. Enfin, parmi les troubles des fonctions alimentaires, la pathologie connaît actuellement très bien la pathogénie des diabètes par anhépatie et des diabètes par hyperhépatie qui ne sont que

des variations en plus ou en moins d'un même processus. Enfin, nous pouvons passer rapidement en revue les troubles des fonctions antitoxiques, constituant l'insuffisance antitoxique proprement dite, et consécutives elles-mêmes à des troubles plus ou moins variés du chimisme hépatique.

Ce sont d'abord des modifications de la toxicité urinaire : la fonction uréogénique et la fonction d'arrêt des poisons présentent toujours, dans toutes les affections du foie, des perturbations qu'un examen clinique attentif permettra toujours de reconnaître. Ces perturbations sont naturellement plus ou moins marquées et leur degré est proportionné à l'importance des altérations hépatiques. Ces troubles pourront être dévoilés, d'abord en ce qui concerne la production de l'urée, par l'analyse chimique des urines faites quotidiennement, et, en ce qui concerne la fonction d'arrêt des poisons, par la recherche de la toxicité urinaire, qui présente, en pareil cas, de nombreuses modifications.

Dans cette recherche, il faudra éviter une cause d'erreur très fréquente et rechercher si, dans l'examen des variations de toxicité des urines soumises à l'analyse, l'état de la perméabilité rénale n'entre pas en cause. Surmont, dans ses *Recherches sur la toxicité urinaire dans les maladies du foie*, a d'ailleurs dit : « La toxicité urinaire est normale ou augmentée, suivant que la cellule hépatique est normale ou altérée, soit dans sa structure, soit dans sa fonction. »

« Ainsi, dit Gilbert, lorsque le foie est malade, il laisse passer dans le sang sus-hépatique, puis dans l'urine, une grande quantité de substances anormales, de provenance intestinale, dont la constatation est, pour ainsi dire, la signature de l'insuffisance hépatique. Cette augmentation de la toxicité urinaire s'observe particulièrement dans les cirrhoses atrophiques. Elle manque dans les cas où le foie réagit par un processus hyperplasique et où il évite ainsi l'insuffisance. »

Par l'épreuve de l'hydrogène sulfuré, Roger et Garnier avaient démontré que, si l'on introduit, par la voie rectale, un lavement contenant en dissolution H^2S, ce gaz toxique est retenu et détruit par le foie normal, exerçant normalement sa fonction d'arrêt vis-à-vis des poisons ; mais lorsque le foie est insuffisant, la barrière est franchie, la glande présente de l'insuffisance antitoxique et, par suite, l'hydrogène sulfuré s'élimine par la voie pulmonaire avec l'air expiré ; ce que l'on peut reconnaître en plaçant devant la bouche un papier imbibé d'acétate de plomb : ce papier noircit par suite de la formation d'un sulfure noir de plomb. Gilbert et Carnot disent que, chez l'homme, ce signe n'a qu'une valeur relative, car la puissance de rétention hépatique pour l'hydrogène est très considérable et telle, qu'elle est encore presque totale dans des cas manifestes d'altération hépatique.

Comme autre signe dans l'étude analytique des troubles des fonctions antitoxiques, on cite l'épreuve de l'élimination cyclique du bleu de méthylène. Ce signe ne présente pas une grande valeur, comme d'ailleurs la glycosurie alimentaire dont nous avons parlé précédemment. Il y a même, chez les sujets normaux, de grandes variations dans l'élimination de cette matière colorante. Cette élimination varie, d'ailleurs, suivant le procédé employé pour faire pénétrer le bleu de méthylène dans l'économie : voie rectale, voie buccale, voie sanguine, etc.

Il n'est pas inutile, avant de terminer l'étude de ces quelques signes d'insuffisance hépatique, d'insister sur cette action du foie vis-à-vis des poisons, question intéressante au plus haut point et que Charles Bidau, dans sa thèse, a très clairement développée. On peut dire que :

1° Le foie retient les poisons et les élimine lentement par la bile, excepté le calomel, le nitrate de potasse, l'acide benzoïque, la quinine et la nicotine ;

2° Il détruit la toxicité de certains poisons en les transformant ;

3° Il modifie d'une façon très sensible et en les atténuant les processus de fermentations intestinales, grâce à l'influence de la bile. Il peut aussi, d'une façon plus ou moins directe, agir sur la production intra-intestinale de l'indican.

Enfin, certains corps sont facilement retenus dans le parenchyme hépatique ; il en est surtout ainsi pour les alcaloïdes.

Schiff a montré que, si l'on injecte sous la peau d'un chien une goutte de nicotine, il meurt rapidement. Si, au contraire, on l'injecte dans l'intestin, il ne se produit aucun accident. Dans ce cas, une réaction chimique a lieu qui transforme et annihile le toxique ; car il suffit, dit Ch. Bidau, de triturer ensemble une dose mortelle de nicotine avec un morceau de foie, pour supprimer tout pouvoir toxique.

Nous pouvons citer également ici l'opinion de Roger, pour qui le foie arrêterait la moitié des alcaloïdes et plus des deux tiers des autres poisons. Il résulte des expériences de Chouppe que, si l'on injecte de la strychnine par le bout périphérique de l'artère fémorale, la toxicité de cette substance diminue tout autant quand on injecte la strychnine dans une branche de la veine porte.

On sait que le foie qui joue ainsi le rôle de barrière antitoxique, surtout pour les alcaloïdes et les produits de fermentation, ne paraît pas avoir une action d'arrêt très certaine sur les matières minérales, comme, par exemple, les sels de sodium ou de potassium. Enfin, une question importante également est l'action antitoxique du foie vis-à-vis des poisons biliaires proprement dits. La bile, certainement, est très toxique et il se produit dans le parenchyme hépatique normal une action d'arrêt vis-à-vis des poisons biliaires.

Si nous avons insisté sur cette fonction antitoxique du foie,

c'est qu'elle est prépondérante et que les moindres obstacles apportés à cette fonction se traduisent par une symptomatologie importante et par des conséquences pronostiques plus ou moins graves.

Pour terminer l'énumération des signes urinaires de l'insuffisance hépatique, nous parlerons de l'urobilinurie et de la modification des rapports azotés. Au premier de ces signes, Hayem attache une véritable importance, car il témoigne d'une altération de la cellule hépatique plus ou moins marquée. Nous savons que l'on peut déceler ce corps dans les urines par deux moyens : un moyen physique : le spectroscope, et un moyen chimique qui consiste à additionner de quelques gouttes de chlorure de zinc la solution ammoniacale d'urobiline. Nous n'insisterons pas davantage.

Disons, pour terminer, que Hayem et Tissier considèrent l'urobiline comme sécrétée par une cellule déviée de son type normal ; c'est le pigment du foie malade.

L'opinion de Gilbert et Carnot est que l'urobilinurie est une preuve, non pas d'anhépatie, mais de parahépatie. Le professeur Ducamp, de Montpellier, dit à ce sujet : « J'incline d'autant plus à adopter cette manière de voir, que je retrouve, dans les observations du service de M. Grasset, l'urobilinurie notée, isolément, chez trois pneumoniques et coïncidant soit avec l'augmentation de volume du foie, soit avec une contraction du muscle grand droit de l'abdomen, véritable moyen de défense active d'un foie qui résiste ; et, d'une façon générale, l'insuffisance va de pair plutôt avec la la diminution qu'avec l'augmentation de volume de l'organe (1). »

Pour certains auteurs l'urobiline ne serait plus le pigment du foie malade, mais bien plutôt le pigment normal de l'urine

(1) Ducamp. — *Montpellier-Médical*, 1902.

auquel, d'après Vieillard, il serait plus rationnel de conserver le nom d'urochrome pour le distinguer de l'urobiline fébrile. D'autres soutiennent qu'il n'y a aucune différence spectroscopique entre l'urobiline physiologique et l'urobiline fébrile. On admettrait donc ici qu'il peut y avoir une urobilinurie normale physiologique, comme il existerait une albuminurie dite physiologique. Cependant Gautrelet, dans sa *Spectroscopie critique*, prétend que les différences constatées seraient dues au mélange avec l'urobiline de deux autres pigments : l'uroérythrine et l'uroroséine.

Nous insistons beaucoup ici sur la présence de l'urobiline dans les urines, parce que son apparition ou sa disparition, en un mot, sa constance au cours des diverses altérations hépatiques, présente une certaine analogie avec les variations de l'indicanurie. Pour un urologiste distingué Mac-Munn, la présence de ces deux variétés d'urobiline serait due à l'existence d'une modification pathologique de cette substance.

Qu'il y ait différence de composition, dit Vieillard, ou simplement différence de quantité entre ces deux pigments, que l'urobilinurie pathologique ne soit que l'exagération morbide d'un fait physiologique, la chose est de peu d'importance au point de vue clinique. Ce qui est certain, c'est que « l'urobiline ne se montre dans l'urine à l'état normal que sous forme de chromogène de l'urine et en quantité très faible ».

Et l'on peut dire que la majorité des auteurs qui ont étudié la grande question de l'insuffisance hépatique et notamment Dupré, dans sa thèse de Paris (1891), sont unanimes à reconnaître que l'urobiline est véritablement le pigment du foie malade et que sa présence est le témoin irrécusable de la déchéance anatomique du foie et de son insuffisance fonctionnelle.

Nous n'insisterons pas davantage, car c'est aussi l'opinion de Hayem et Tissier, pour qui l'urobiline est sécrétée par une cellule déviée de son type normal.

Parmi les troubles des fonctions antitoxiques, il nous reste encore à signaler la modification des rapports azotés ; on connaît le rôle capital du foie dans la fabrication de l'urée. Von Meister, dans une expérience restée célèbre, vit, après une résection notable de la masse hépatique, une grande modification dans ces rapports azotés, au point qu'il put constater une grande diminution dans la production de l'urée. On peut dire que, dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique, l'analyse des urines fait voir dans le dosage une grande diminution de l'urée. Enfin il y a non seulement diminution de l'urée urinaire mais encore un abaissement manifeste, une diminution sensible du coefficient azoturique d'utilisation, dans tous les cas d'insuffisance hépatique. Il faut ajouter aussi l'augmentation de l'ammoniaque urinaire qui se traduit par une augmentation du rapport de l'ammoniaque à l'azote total dans l'insuffisance hépatique. Ce dernier fait peut être constaté par l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale que Gilbert nous décrit ainsi : « Lorsqu'on fait ingérer 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque à des malades atteints d'insuffisance hépatique, une grande partie de cet ammoniaque passe dans l'urine, alors que, chez les individus sains, il se transforme en urée ; on doit, d'ailleurs, avoir soin de doser, les jours précédents, la quantité d'ammoniaque contenue dans l'urine, quantité qui, chez les hépatiques, peut être assez considérable. »

Si nous ajoutons enfin à l'ensemble de ce précédent tableau les troubles des fonctions biliaires : l'acholie, l'hypercholie, la paracholie, nous aurons résumé tous les signes connus de l'insuffisance hépatique. Nous avons tenu, ici, à les mentionner tous exactement, car, avant d'étudier un moyen cli-

nique nouveau qui permet de rendre plus exact le diagnostic d'une maladie, il faut connaître à fond la maladie elle-même. Cependant nous ne voulons pas insister davantage ; l'insuffisance hépatique constituant une étude excessivement vaste et qui a été, d'ailleurs, l'objet d'une multitude de travaux ; nous ne mettrons en valeur, nous l'avons dit, qu'un des côtés de la question : celui qui a trait à l'examen du syndrome urinaire.

CHAPITRE TROISIÈME

Considérations sur l'indicanurie et sur quelques nouveaux signes d'insuffisance hépatique.

A. — L'indican normal.

Beaucoup d'urines, nous l'avons dit, renferment de l'indican ; c'est, en effet, un des composés qui se trouvent assez fréquemment à l'état de traces. Mais ne peut-on pas dire que, chez beaucoup de gens aussi, le foie et l'estomac sont loin de fonctionner régulièrement ? il y a, qu'on nous permette cette expression, une sorte de boiterie de ces organes. Sans être, cependant, un gastrique ou un hépatique, dans toute l'acception du mot, il est permis d'avoir des troubles dans l'équilibre fonctionnel de ces organes. Ne se produit-il pas, en effet, après les repas copieux, après les digestions difficiles, un certain degré de congestion hépatique qu'on remarque à l'augmentation de volume de cet organe, congestion provoquée par le travail cellulaire et par le rôle de résistance de la cellule elle-même vis-à-vis des poisons intestinaux ? Ce sont là certainement des troubles passagers, sans importance pour l'avenir, mais qui peuvent cependant, par la très légère insuffisance hépatique qui en résulte, faire apparaître dans les urines diverses substances fraîchement élaborées et provenant d'un trouble dans le chimisme hépatique, nous voulons parler de l'indol, du scatol, de la leucine, de la tyrosine, etc.

On pourrait également incriminer ici les troubles gastro-intestinaux, mais souvent même ils n'existent pas, et les composés de la série aromatique ne s'en trouvent pas moins

dans les urines. Monidlowski dit qu'il existe des traces d'indican dans l'urine du nouveau-né, sans que cependant l'on puisse déceler des troubles gastro-intestinaux ; peut-être ce fait tient-il à l'alimentation, car l'on sait que les enfants nourris avec du lait de vache ont beaucoup plus d'indican dans les urines que ceux nourris au sein. On pourrait également dire que les enfants nouveau-nés présentent souvent et dès les premiers jours de la vie un état de congestion hépatique, dont les signes cliniques sont très peu marqués, et qui ne peut être reconnu qu'à un léger degré de subictère que présentent les téguments et principalement la sclérotique du nouveau-né.

B. — **L'indican et les produits de désassimilation.**

Avant de faire l'étude de l'indican proprement dit, il faut dire un mot d'un glycoside azoté qui porte le même nom : c'est l'indican végétal, qu'il ne faut pas confondre avec l'indoxylsulfate de potasse, que l'on trouve dans les urines. L'indican des plantes ou indican végétal, que nous ne ferons que mentionner ici, s'obtient au moyen du pastel (*Isatis tinctoria*) et se trouve dans toutes les plantes qui fournissent l'indigo. Il se présente sous forme de paillettes brillantes cristallisant avec trois molécules d'eau et fusibles vers 51°; il est entièrement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il se dédouble en glycose et en indoxyle, sous l'influence des acides étendus ou de l'indimulsine.

Certains auteurs ont prétendu que les deux variétés d'indican seraient identiques. Baumann prétend que cette identité est loin d'être absolue. Cet expérimentateur n'a pu réussir à retrouver le sucre qui devait se produire dans le dédoublement de l'indican par les acides. D'après Baumann, la

matière indigogène de l'urine n'est pas un glycocide, mais un acide, et cette matière pourrait même être mise en liberté par les acides minéraux et l'acide oxalique. Cet acide, mis en liberté par le même expérimentateur, a été dénommé acide indoxylsulfurique. L'indoxyle est un dérivé hydroxylé de l'indol, et l'indican n'est autre chose que l'éther sulfurique de l'indoxyle. La source de l'indoxyle serait donc l'indol, et l'indigo formé dans l'urine ne proviendrait pas d'un dédoublement, mais bien d'une oxydation.

Quant aux acides indoxylsulfurique $SO^4HC^8H^6Az$ et scatoxylsulfurique $SO^4HC^9H^8Az$, ils doivent être considérés comme résultant de l'acide sulfurique avec deux substances phénoliques : l'indoxyle C^8H^7AzO et le scatoxyle C^9H^9AzO. Ces dernières substances se trouvent en assez grande quantité dans le contenu de l'intestin, notamment lorsque celui-ci est le siège de fermentations anormales. Il y a là, également, une action due à certains ferments organisés qui, en agissant sur les matières fécales, peuvent contribuer à la production intra-intestinale de l'indol et du scatol.

On admet que la synthèse des phénols et de l'acide sulfurique se fait dans le foie ou, du moins, surtout dans le foie ; on a, en effet, trouvé à l'intérieur du parenchyme hépatique des phénylsulfates en quantité beaucoup plus grande que ceux que l'analyse du sang permet de déceler dans ce dernier liquide. Les phénols seraient ainsi, au même titre que l'indol et le scatol, des substances toxiques, dont la production serait surtout intestinale et dont l'absoption se ferait au moyen des ramifications de la veine porte. Une fois arrivées dans le foie, ces substances verraient leur toxicité détruite par leur transformation plus ou moins rapide en phénylsulfates. Le parenchyme hépatique détruirait ainsi la toxicité des produits de fermentation intestinale d'origine phénolique et resterait ainsi entièrement dans son rôle de protection de l'organisme

contre les agents toxiques, qu'on tend aujourd'hui à lui accorder.

Les matières fécales, nous l'avons dit, contiennent des composés azotés, qui peuvent provenir d'une alimentation mal supportée, ou non absorbée par l'épithélium intestinal ; ce sont des corps qui peuvent aussi se produire sous l'influence d'un trouble du chimisme intestinal. L'élimination de ces matières azotées peut se faire également par les urines. On peut donc trouver, à l'analyse de ces urines, toutes sortes de produits de désassimilation et, parmi eux : l'urée, les urates, les sels ammoniacaux, les bases xanthiques, la créatine, etc.

La créatine et la créatinine sont des composés également importants. On les a trouvés concomitamment avec des altérations hépatiques évidentes. La créatine existe en dissolution dans la sérosité intra-musculaire des différents mammifères; elle est peu soluble dans l'eau froide et très peu dans l'alcool, mais elle se dissout facilement dans l'eau bouillante. Elle se dépose, par le repos, et en laissant refroidir la solution sous forme d'aiguilles transparentes et incolores. Chauffée avec de la chaux sodée, la créatine produit de la méthylamine.

Quant à la créatinine, qui a pour formule $C^8H^7Az^3O^2$, on peut l'obtenir en faisant bouillir la créatine avec de l'acide chlorhydrique : il se forme un chlorhydrate, que l'on peut décomposer par l'oxyde de plomb. Ainsi obtenue, la créatinine cristallise sous forme de paillettes allongées, dont les bords sont parallèles. Ces cristaux sont beaucoup plus solubles que ceux de la créatine, et ils se dissolvent assez facilement dans l'eau et dans l'alcool. C'est notamment chez les mammifères que l'on trouve la créatinine à l'état de traces dans les urines.

Nous allons envisager maintenant l'indol et le scatol, que nous n'avons fait que mentionner précédemment :

L'indol. — L'indol, C^8H^7Az, est un produit de réduction de l'indigo obtenu par Knop et Baeyer. On obtient une petite quantité d'indol mélangée à du scatol, si l'on fait agir la potasse en fusion sur l'albumine. Il y a également production d'indol et de scatol dans la digestion pancréatique des matières azotées. L'indol et ses divers homologues, dont le groupement alcoylé n'est pas fixé à l'azote, sont généralement des substances solides. La distillation ne les décompose point et ils possèdent une odeur infecte très persistante. Parmi les composés non volatils, on cite les phénylindols qui, eux, ne présentent point cette odeur caractéristique. Ces différents homologues sont beaucoup plus stables ; ils peuvent se dissoudre, si l'on fait agir sur eux les acides concentrés. Ils perdent leur ammoniaque, au contact d'une solution concentrée d'acide sulfurique.

L'indol peut donner naissance à trois dérivés monooxhydrilés dans le noyau pyrrolique. Deux seulement sont actuellement bien étudiés : ce sont l'indoxyle et l'oxindol. L'indoxyle est un corps dont l'étude est très difficile, car les réactions qu'il fournit avec d'autres composés sont souvent lentes à se produire ; il peut se dissoudre dans les alcalis, mais, au contact de l'anhydride carbonique, cette dissolution n'a pas lieu. Nous allons voir qu'on rencontre en quantité variable dans l'urine humaine un corps que nous appellerons l'indican urinaire proprement dit et sur lequel nous aurons, d'ailleurs, l'occasion de revenir longuement. En résumé, l'indoxyle n'est autre chose qu'un phénol pyrrolique.

Le scatol. — Le scatol, ou méthylindican, est l'homologue supérieur de l'indol : il a été découvert, par Brieger, dans les excréments humains et dans les matières putrides. Il se produit aussi, si l'on fait agir à chaud la potasse sur l'albumine.

Au point de vue chimique, il est désigné couramment sous

le nom de méthylindol et a pour formule C^9H^9Az. Fischer en a fait la synthèse, en chauffant à une température voisine de 240° un mélange de chlorure de zinc, de glycérine et d'aniline. C'est un corps qui se décompose sous forme de paillettes cristallines très brillantes, quelquefois élargies en feuillets. L'odeur en est fort désagréable et très caractéristique. Ces cristaux sont fusibles vers 93° ; ils sont moins solubles dans l'eau que l'indol et se dissolvent plus facilement dans une solution étendue d'acide azotique, d'où on peut les obtenir ensuite par refroidissement.

Comme autre réaction caractéristique on peut dire que l'acide cyanhydrique colore en violet les solutions de scatol. Injecté sous la peau, ce corps paraît sous la forme de chromogène. Lorsqu'il est absorbé par les voies digestives, il passe dans les urines et se retrouve à l'état de scatoxylsulfate de potasse. Le scatol se rapproche beaucoup de l'indol par son mode de formation et, on peut même ajouter, par les réactions qui servent à le déceler. Il prend naissance, lui aussi, pendant l'oxydation qu'on fait subir à l'urine en présence de l'acide chlorhydrique. Cet acide agit toujours comme agent hydrolyseur et l'on a alors la réaction que nous mettons en pratique pour la recherche de l'indican. Comme lui, le scatol est un produit de décomposition des matières albuminoïdes et des principes colorants du sang et se rencontre surtout dans les affections du gros intestin. Nous pouvons dire que nous l'avons toujours rencontré dans le cours de nos analyses, où il existe parfois seul et en grande quantité, même quand l'indican fait défaut. Comme son homologue, le scatol se transforme en scatoxyle et en acide scatoxylsulfurique en passant dans le sang, pour se retrouver dans l'urine à l'état de scatoxylsulfate de potasse.

On voit donc par là que la façon de déceler ce chromogène sera identique à celle de l'indican. Le chloroforme seul se charge de différencier les deux corps.

L'indigo se dissout, en effet, dans le chloroforme, tandis que les pigments du scatoxyle, insolubles dans ce dissolvant, colorent en rose plus ou moins foncé la partie supérieure du liquide. Cette coloration peut présenter quelquefois une teinte franchement violette.

Si nous nous sommes un peu étendu sur la suite de cette réaction, c'est qu'elle nous permettra de donner les divers modes de recherches, sans trop d'explications pouvant nuire à la clarté du sujet. Il n'est pas inutile, ici, d'avoir indiqué la constitution chimique du scatol : son rôle dans l'organisme en rapport avec l'indol est très important. Il faut suivre l'évolution de ces deux corps et savoir comment ils se combinent aux acides du foie et comment, par suite de cette réaction, ils peuvent apparaître dans le sang, et de là, dans les urines.

Nous verrons ensuite les procédés qui permettent de les déceler et nous insisterons sur celui d'entre eux, qui par sa simplicité et son exactitude, suffit aux besoins de la clinique.

C. — **L'indican proprement dit.**

L'indican urinaire, qui, nous le répétons, n'est pas l'indican végétal, n'est, scientifiquement parlant, que de l'indoxyl-sulfate de potasse, de formule C^8H^6AzO, SO^3K, et, puisque nous étudions ce corps au point de vue de sa recherche analytique, il convient de rappeler ici son mode de formation, ses diverses modifications au contact des humeurs de l'organisme et quelles sont les diverses réactions qu'il subit jusqu'au moment de son élimination. Dans l'économie, durant la digestion pancréatique des albuminoïdes, et par la fermentation fécale de ces matières, nous savons qu'il se forme de l'indol ou benzopyrrol C^8H^7Az, qui est le terme le

plus stable d'une série de dérivés que nous énumérerons bientôt et qui nous intéressent particulièrement.

Bien qu'on doive à la fermentation dont nous venons de parler la majeure partie de l'indican des urines, ce n'est pas là l'unique mode de production de ce chromatogène, car il existe aussi un assez grand nombre de bacilles virulents et d'agents infectieux qui peuvent provoquer son apparition. L'indicanurie a, d'ailleurs, été fréquemment notée au cours des diverses suppurations ; mais on peut dire ici que, dans les suppurations à évolution chronique, retentissant fortement sur l'état général, il peut y avoir un certain degré de dégénérescence graisseuse du foie, et, par suite, apparition plus au moins prolongée de l'indican dans les urines.

Quelle que soit son origine, l'indol que nous avons vu exister dans les matières fécales pénètre dans le sang par absorption au niveau de l'intestin, s'oxyde et devient alors l'indoxyle C^8H^7AzO, sorte de phénol, ayant, par conséquent, les propriétés de se conjuguer assez facilement. C'est dans le foie qu'a lieu cette transformation, grâce à l'acide sulfurique et aux sulfates alcalins dérivant surtout de l'oxydation des albuminoïdes, de telle sorte qu'on retrouve bientôt un composé nouveau, l'indoxylsulfate de potasse C^8H^6AzO, SO^3K, qui, passant en partie dans les urines, constituera l'indican urinaire proprement dit. L'indican est un chromatogène, avons-nous dit, et on peut rattacher à ce corps le scatol, qui l'accompagne presque toujours.

Ces composés, bien qu'incolores par suite de leur constitution (ce sont des éthers-sulfates), possèdent la propriété de se décomposer sous l'influence des acides et de l'eau, par suite de la fixation de ce dernier élément et de libérer l'indoxyle ou le scatoxyle. Par cette réaction l'indoxyle ainsi libéré se sépare sous forme de gouttes huileuses qui se polymérisent

bientôt et alors, par oxydation, on voit apparaître le produit bleu qui sera l'indigotine, selon la formule suivante :

$$2\ C^8H^7AzO + O^2 = C^{16}H^{10}Az^2O^2 + 2H^2O.$$

En mettant donc à profit cette réaction, il nous sera facile de transformer l'indican, corps incolore, en un corps coloré facilement décelable et dont la teinte plus ou moins foncée peut servir à doser la quantité d'indican existante. Cette quantité varie naturellement et sur une très grande échelle ; elle dépend également de l'état des urines, de leur ancienneté, et des diverses altérations qu'elles ont pu présenter sous l'influence de telle ou telle médication. On sait très exactement aujourd'hui que certains remèdes, à action rapide et passagère, peuvent faire disparaître l'indican dans les urines. Nous reviendrons, d'ailleurs, sur cette question, dans un prochain chapitre.

Revenons un moment aux moyens employés pour mettre en liberté l'indoxyle. Pour cela, c'est presque toujours l'acide chlorhydrique qui sert, sauf, cependant, lorsque l'on est en présence des persulfates : cet acide chlorhydrique jouant le rôle d'hydrolyseur et mettant également en liberté le chlore, l'oxygène ou l'ozone pour oxyder le radical cyclique. On obtiendra ainsi l'indigotine, en évitant soigneusement toutefois de trop oxyder, de crainte de voir la couleur bleue disparaître, par suite de la formation d'un corps nouveau de coloration jaunâtre : l'isatine. Cette décoloration se produit souvent au début des manipulations, surtout lorsque l'on n'a pas une grande habitude de ces sortes d'analyses. Il est indispensable de passer en revue les différents procédés employés pour la recherche de l'indican ; il y a là un grand intérêt clinique, surtout si l'on veut avoir quelques renseignements sur l'état de la cellule hépatique et sur son rôle, aujourd'hui bien connu, de résistance antitoxique.

Nous répéterons que beaucoup d'urines renferment de

l'indican ; c'est, en effet, un des composés qui se trouve assez fréquemment à l'état de traces. La grande solubilité de ce chromatogène dans le chloroforme fait qu'on peut le déceler facilement dans les urines et, par suite, juger à première vue de sa plus ou moins grande quantité. Au fond du tube à essai, dans lequel on procède à l'analyse, on pourra ainsi observer toutes les teintes ; mais, en général, si l'on considère l'indican à l'état normal, il s'agit, dans ce cas, de colorations d'un bleu plutôt pâle. Il est admis, en effet, par la majorité des biologistes, que l'indican normal se trouve dans les urines à l'état de traces. Et l'on sait que la quantité trouvée dans ce cas correspond à environ 6 milligrammes d'indigotine par litre. Nous avons remarqué dans nos nombreuses analyses que, toutes les fois que l'indican dépassait cette dose, sa quantité semblait augmenter proportionnellement à la diminution de l'urée.

On voit donc, par là, combien il est important de savoir dans quelles conditions et à quel moment cette dose devient anormale et combien il est utile d'effectuer cette recherche d'une façon aussi précise que rapide. La recherche de l'indican tend d'ailleurs aujourd'hui à devenir courante ; les procédés d'analyse en sont multiples, mais sont loin d'avoir tous une valeur pratique réelle.

Si nous passons en revue les procédés les plus usités, disons, tout d'abord, que ce n'est que dans l'urine débarrassée de l'albumine, si elle en contenait, qu'il convient d'opérer.

1. *Procédé d'Obermayer.* — A 20 centimètres cubes d'urine on ajoute environ 4 centimètres cubes d'une solution au dixième d'acétate plombique. On agite et on laisse déposer cinq minutes. Le précipité déposé, on filtre le liquide surnageant partiellement décoloré ; on en mesure 5 centimètres cubes dans un tube à essai ; on ajoute 5 centimètres cubes

d'acide chlorhydrique contenant 4 pour 100 de perchlorure de fer, puis XV à XX gouttes de chloroforme. On agite doucement pendant deux ou trois minutes : la présence de l'indican se décèle alors par une coloration bleue (1).

2. *Procédé de Renault.* — On mélange parties égales d'urine et d'acide chlorhydrique ; on ajoute un peu de chloroforme, puis une solution de chlorure de chaux ; on agite et on a la réaction de l'indican. Comme la réaction est incertaine, lorsque les urines contiennent des iodures, on ajoute alors, si le malade suit un traitement ioduré, un cristal d'hyposulfite de soude qui ne laisse subsister que la couleur bleue de l'indigo. De plus, en présence du scatol, le liquide surnageant demeure coloré en rose, ce corps étant entièrement insoluble dans le chloroforme.

3. *Procédé de Loubiou.* — Frappé de l'inconvénient que présente le procédé suivant, en raison de la dose d'hypochlorite qu'il convenait d'employer, pour obtenir la coloration bleue sans détruire la couleur par un excès de réactif, M. Loubiou conseille de remplacer le chlorure de chaux par l'eau oxygénée dont l'excès n'agit pas sur l'indigotine libérée. De cette façon la coloration ne se produit pas d'une façon aussi rapide et ne peut pas varier les résultats. L'auteur de ce procédé dit de mettre dans un tube 3 centimètres cubes d'urine, autant de chloroforme ; 1 centimètre cube d'eau oxygénée à 12 volumes ; puis on ajoute 3 à 4 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré, on chauffe légèrement jusqu'au voisinage de 40 degrés, et en retournant le tube une vingtaine de fois, le chloroforme se colore en bleu en présence de l'indican. Ce chromatogène s'est donc dissous complètement dans le chloroforme. Ce procédé laisse également apercevoir, lorsque ces manipulations sont terminées,

(1) *Cronaca della Chimica medica di Genova e Annali di Clinica e Farmacologia*, XVIII, 1893, p. 333.

le scatol dont la coloration rosée apparaît manifestement à la partie supérieure du liquide contenu dans le tube à essai. Nous répétons ici que seul l'indoxylsulfate de potasse est soluble dans le chloroforme ; c'est cette réaction, d'ailleurs, qui nous permet de séparer ces deux corps.

4. *Procédé Amann (de Lausanne).* — Ce procédé présente l'avantage de ne pas précipiter l'albumine, ce qui dispense d'éliminer cette substance quand elle existe, et c'est un cas assez fréquent, dans l'urine sur laquelle on opère. On prend 20 centimètres cubes d'urine, on ajoute V à VI gouttes d'acide sulfurique pur et concentré, puis 5 centimètres cubes environ de chloroforme et enfin 5 centimètres cubes de solution de persulfate de sodium. On agite en retournant le tube et on laisse reposer ; on obtient alors, comme précédemment, la réaction de l'indican. Le corps qui agit dans ce cas est l'ozone, formé par suite de la propriété que possèdent les persulfates d'oxyder énergiquement les matières organiques en dégageant de l'ozone. Il faut avoir soin de se servir d'acide sulfurique pour éviter le dégagement de chlore qui suroxyderait l'indigotine formée. Le scatol se retrouve aisément par ce procédé.

5. *Procédé que nous conseillons.* — Ce n'est, pour ainsi dire, qu'une application des procédés de Renault et de Loubiou que nous employons simultanément ; mais sachant que l'urine contient environ 6 milligrammes d'indigotine par litre, nous avons fait préparer une solution d'hypochlorite de chaux de telle sorte qu'une goutte de ce réactif décolore complètement, dans un tube à essai, la quantité d'indigo existant normalement dans les urines. Le titre de notre solution est de 25 pour 100.

Voici, d'ailleurs, la technique opératoire que nous avons constamment employée et qui nous a donné les meilleurs résultats :

Dans un tube à essai, nous versons une certaine quantité d'urine, 4 à 5 centimètres cubes, par exemple ; nous ajoutons 1 centimètre cube environ de chloroforme et 1 volume d'acide chlorhydrique pur et concentré, égal au volume de l'urine versée, puis I goutte de notre solution d'hypochlorite de chaux et XX gouttes environ d'eau oxygénée. Nous agitons doucement le tube et, en présence de l'indican anormal, nous avons une coloration bleue plus ou moins foncée ; il ne faut pas oublier, ici, que nous trouvons seulement l'indican anormal. D'autre part, si l'on veut effectuer un dosage relatif, mais suffisant en clinique pour pouvoir constater si l'indican augmente ou diminue et suivre aussi ses variations dans le syndrome urinaire de l'insuffisance hépatique, il n'y a qu'à ajouter un certain nombre de gouttes de notre solution d'hypochlorite de chaux, jusqu'à décoloration complète de la couleur bleue ; en multipliant ensuite par 0,006 le nombre de gouttes employées, on obtiendra la quantité d'indican supplémentaire. On voit donc qu'en opérant toujours avec les mêmes quantités, on pourra suivre journellement, par notre procédé, les variations de l'indican urinaire.

6. *Procédé de Wang.* — Nous devons mentionner ici un autre procédé de dosage, le procédé classique, qui n'en est pas moins long et assez difficile à exécuter. Wang traite 300 centimètres d'urine par une quantité suffisante de solution d'acétate de plomb à 20 pour 100. Il sépare sur le filtre le précipité formé. Le liquide limpide qui en résulte est traité par un volume de réactif d'Obermayer.

Acide chorhydrique concentré.	1.000 gr.
Perchlorure de fer.....	2 —

Il agite le mélange avec du chloroforme, aussi longtemps que ce dissolvant enlève de l'indigo, puis il distille pour recueillir le chloroforme. On dessèche alors le résidu au bain-marie, on le délaye dans 3 ou 4 centimètres cubes

de SO^3; on laisse le tout vingt-quatre heures en contact et on ajoute 100 centimètres cubes d'eau. On dose avec une solution de permanganate de potasse. On titre cette dernière solution avec de l'acide oxalique, et la valeur en acide oxalique est multipliée par 1,04 pour obtenir la correspondance en indigo.

L'auteur emploie une solution renfermant 3 grammes par litre dont 5 centimètres cubes sont ajoutés à 195 centimètres cubes d'eau pour chaque dosage. La fin de l'opération est indiquée par la disparition de la couleur verdâtre de la solution d'indigo. Pour Wolowsky, à 10 grammes de matériaux solides correspond normalement 1 milligramme d'indican. Il y a hyperindicanurie toutes les fois que la proportion d'indican se trouve supérieure à ce rapport.

D. — Quelques hypothèses sur la genèse de l'indicanurie.

La théorie intestinale de l'indicanurie a été considérée jusqu'ici comme une des plus exactes. Il est vrai certainement que l'indican puisse se former dans l'intestin sous l'influence de fermentations anormales qui peuvent s'y produire. Cela s'observe chez les gens atteints de constipation opiniâtre ou d'entérites aiguës avec diarrhée profuse. C'est là un fait fréquent, et l'on comprend que dans ces conditions les fermentations intestinales puissent donner lieu à la formation d'indican. Mais certains auteurs ont avancé que le foie lui-même, sous l'influence d'un processus encore mal connu, pourrait donner naissance à de l'indican, et c'est ce qui a lieu dans le foie de gens n'ayant pas présenté, pendant leur vie, d'affection intestinale ou de troubles gastriques bien accusés : on trouve, sur une coupe du

parenchyme hépatique, de l'indoxylsulfate de potasse. On a donc prétendu qu'il s'agissait d'un processus analogue à celui de la formation de l'urée.

A ce sujet, on sait, et Armand Gautier l'a fait remarquer, que l'urée ne se produit pas d'emblée dans l'économie par l'oxydation des matières azotées ; les dédoublements que subissent ces matières forment des produits très azotés qui sont soumis à des oxydations successives et se retrouvent dans les muscles, le sang, le cerveau (créatine, xanthine, sarcine, acide urique). Dans les muscles qui sont cependant le siège de combustions très intenses on ne trouve pas trace d'urée, c'est ce qui avait amené Meissner à considérer le foie, comme présentant, parmi ses multiples fonctions, celle également importante de la production de l'urée : « Puisque le foie, ajoute Meissner, contient une proportion relativement forte d'urée, lorsque les muscles, les poumons n'en révèlent aucune trace, il est permis de conclure que c'est le foie qui est le principal lieu de formation de l'urée. »

Il pourrait également en être de même pour l'indican que l'on trouve dans le foie à l'état de composé sulfoconjugué, c'est-à-dire à l'état d'indoxylsulfate de potasse ; et l'on peut dire que si le parenchyme hépatique joue un rôle important dans la genèse de certains matériaux qui y sont ensuite emmagasinés, il préside également à la tranformation dernière et à l'achèvement des processus de désassimilation des matières albuminoïdes. Il y a également des variations entre la présence de l'indicanurie et les variations des rapports azotés ; dans certains cas l'indican peut apparaître sans qu'il y ait de modifications du côté du taux de l'urée ; d'autres fois, au contraire, les deux signes sont en concordance, quoique dans un sens inverse, et l'on peut dire qu'il y a peu d'urée et beaucoup d'indican. Il y a donc là de grandes modifications qui se passent dans l'intérieur du parenchyme hépatique : elles sont

mal connues, c'est ce qui fait que les hypothèses sont nombreuses et donnent prise à toutes les discussions.

Ch. Bouchard a cependant récemment insisté sur les fonctions du foie comme organe modificateur des produits de désassimilation ; cet auteur a également démontré que cette importante propriété du parenchyme hépatique diminue d'une façon très sensible, et même arrive à détruire jusqu'à un certain point la toxicité des produits de désassimilation. Pour bon nombre d'autres produits de désassimilation, dit Mathias-Duval, le foie, en transformant les produits excrémentitiels, supprimerait presque complètement leur toxicité. Dans nos conclusions, nous montrerons qu'il paraît en être de même pour l'indican, et que le parenchyme hépatique ne laisse passer l'indican qu'autant qu'il est altéré et qu'à l'état normal il fait disparaître en la transforment cette substance toxique et nuisible pour l'économie.

L'indican dérivant de l'indol contenu dans les matières fécales est naturellement en rapport direct avec la quantité d'indol qui résulte des fermentations intra-intestinales. Hénocque dit à ce sujet : « L'on comprend ainsi que toute cause de stagnation des matières dans le tube intestinal produise un excès d'indol, et, par suite, un excès d'indigogène dans l'urine et l'on a donné le nom d'indicanurie à cet état symptomatique de l'urine. » Ce même auteur a été d'ailleurs le premier à soutenir que l'indicanurie est un signe non seulement de troubles dans le processus chimique gastro-intestinal, mais encore d'une perturbation dans les fonctions de défense que devrait exercer normalement le parenchyme hépatique. Dans tous les cas de surmenage de l'estomac causé par des excès alimentaires, dans les maladies infectieuses à localisation intestinale, la fièvre typhoïde, par exemple, dans les troubles gastro-intestinaux de jeunes enfants, on rencontre l'indicanurie.

Nous ne voulons pas envisager l'indicanurie dans toutes les maladies ; ce sujet a fait l'objet d'une thèse, d'ailleurs très remarquable, du docteur Petitpas (Th. de Paris, 1896), dans laquelle cet auteur passe en revue toutes les maladies, en citant celles où l'indicanurie se rencontre le plus fréquemment.

Notre rôle, ici, est de faire voir la présence de l'indican et des composés analogues, surtout dans les affections où le foie est en cause et où tout au moins il y a des altérations hépatiques, conséquences certaines de la maladie primitive.

Plusieurs chimistes ont admis que l'indican urinaire est un glyco-conjugué et semblent adopter les conclusions suivantes :

1° L'indican apparaît dans les urines lorsque la sulfo-conjugaison est insuffisante ;

2° L'organisme réagit, grâce à la barrière hépatique, contre la surproduction pathologique de l'indol ;

3° Contre les phénols provenant des putréfactions intestinales et spécialement contre l'indol, l'organisme dispose d'une double ligne de défense : dans l'intestin : la sulfo-conjugaison ; en dehors de l'intestin : l'oxydation, puis la glyco-conjugaison ;

4° Le pronostic de l'indicanurie sera d'autant plus sombre qu'une forte proportion d'indican coïncidera avec une faible proportion de dérivés sulfo-conjugués.

E. — **L'indicanurie expérimentale.**

Il nous faut mentionner les expériences de Gilbert et Weil et leur méthode d'opothérapie hépatique comme moyen de traitement de l'indicanurie.

« En employant l'indol cristallisé de Merck ou de Poulenc,

disent ces auteurs, nous avons avec 5 milligrammes, administrés soit en pilules fraîches, soit en suppositoires, déterminé de façon constante l'indicanurie. Celle-ci se montre au bout d'une heure, a son maximum de deux heures à quatre heures après l'ingestion et disparaît, petit à petit, au bout de six à dix heures généralement ; avec 5 milligrammes l'indicanurie est aussi forte que dans les cas pathologiques où elle est le plus marquée : X gouttes de la solution d'hypobromite sont nécessaires pour réduire l'indigo à l'acmé de son élimination. Après l'administration de 2 milligrammes, l'indicanurie est encore nette, mais elle devient presque imperceptible après une dose de 1 milligramme. Nous sommes là très loin des chiffres de Petitpas, qui fit jadis quelques expériences sur l'indicanurie. Cet auteur l'aurait produite avec les doses variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 25 d'indol et ne l'aurait obtenue avec 0 gr. 10 que chez un sujet atteint de cirrhose hépatique. — Pour étudier de façon plus proche le rôle du foie, nous avons administré en même temps à des adultes sains 5 milligrammes d'indol et 12 grammes d'extrait sec de foie de porc. Après cette ingestion simultanée de foie et d'indol, l'élimination de l'indican ne différa ni quantitativement ni qualitativement, de ce qu'elle était chez le même individu après la seule absorption de la même dose d'indol. Il n'y eut, non plus, pas de différence, chez deux sujets sains après administration d'une pilule de 5 milligrammes et de 150 gr. de sirop de sucre et après la prise isolée de la même quantité d'indol. La clinique nous avait pourtant montré que les extraits de foie amènent la disparition de l'indicanurie. Nous n'avons donc pas reproduit l'action très nette que les extraits de foie nous ont paru avoir sur l'indicanurie de l'insuffisance hépatique. Il est vrai que nous n'avons expérimenté que chez l'homme bien portant et qu'un organe

sain ne réagit pas comme un organe malade sous la même excitation physiologique ou médicamenteuse (1). »

F. — L'indicanurie dans les maladies s'accompagnant de lésions du foie.

Nous devons maintenant envisager l'indicanurie dans les diverses maladies en insistant particulièrement, et c'est là le but de notre travail, sur les affections qui s'accompagnent d'altérations hépatiques plus ou moins importantes, et peuvent présenter, à un moment quelconque de leur évolution, des signes manifestes d'insuffisance hépatique.

Dans les maladies du tube digestif, l'indicanurie est notée fréquemment ; elle peut être due certainement à l'existence de fermentations multiples, mais encore faut-il, puisque l'indican passe dans les urines, que le foie n'exerce plus son rôle protecteur et que la barrière hépatique soit franchie par suite des altérations que présente cet organe. Et ces altérations, disons-le maintenant, ne sont nullement rares dans les affections de l'estomac ; on sait quelles sympathies fonctionnelles unissent le foie, le duodénum et l'estomac, l'ictère consécutif à la gastrite aiguë est là pour en fournir une preuve. C'est l'ictère *a crapula* qui s'accompagne de tous les signes d'un embarras gastrique aigu (avec fièvre, céphalalgie, courbatures, etc.) survenant chez des individus s'étant livrés à des excès d'aliments et de boissons et chez lesquels on peut trouver dans les urines de fortes quantités d'indican.

a) **L'indicanurie dans les maladies de l'estomac.** — Dans les processus gastro-intestinaux, on trouve

(1) Gilbert et Weil. — Indicanurie expérimentale (*Société de Biologie*, 1900, Paris).

l'indican dans les urines. Carles (de Bordeaux) l'a signalé fréquemment dans les urines de personnes atteintes de cancer gastrique : nous ferons remarquer ici qu'il est une autre cause que l'on pourrait, à la rigueur, incriminer : nous voulons parler du cancer hépatique par propagation. Le même auteur affirme que l'indicanurie est presque toujours observée dans le cas de diminution de la teneur du suc gastrique, ou au cas de fermentations stomacales. Que l'estomac se dilate, que le pylore se sténose, que la sécrétion gastrique s'arrête, aussitôt les fermentations s'installent, les microorganismes pullulent tant dans l'intestin que dans l'estomac devenu paresseux à se vider (1).

En parcourant les diverses affections de l'estomac, nous voyons que l'indicanurie est souvent notée comme signe révélateur d'une insuffisance hépatique toute relative et cependant si fréquente dans les états gastriques.

Et pour prendre un exemple parmi tant d'autres, nous ne pouvons passer sous silence la dilatation gastrique qui s'accompagne de différents troubles portant sur le tube digestif ou sur des organes plus ou moins éloignés. Souvent la dilatation reste latente, mais souvent aussi des complications se produisent. On constate alors du ballonnement de l'estomac, des éructations fréquentes, aigres ou fétides, déterminant une sensation de douleur ou de constriction plus ou moins vive au niveau de l'arrière-gorge. On note également de la douleur au voisinage de la région épigastrique, du pyrosis, des régurgitations nombreuses dont la présence témoigne de fermentions anormales se produisant à l'intérieur de la cavité stomacale. La conséquence de cette hyperacidité et de ce processus fermentatif se traduit par une inflammation générale du tube digestif et de localisations plus ou moins marquées sur la muqueuse gastrique.

(1) Carles. — *Revue de Médecine*, 1903, n° 4.

Mais ce qu'il y a surtout d'intéressant au sujet de ces complications et ce qui doit, ici, nous occuper au plus haut point, c'est le retentissement des phénomènes d'inflammation gastrique sur les organes environnants et, en l'espèce, sur le foie, dont nous devons plus particulièrement mettre le rôle en lumière. Car, outre les phénomènes de dyspepsie gastro-intestinale, se manifestant par tous les signes que nous avons précédemment indiqués, il existe un degré plus ou moins marqué de congestion hépatique et consécutivement un état, relatif il est vrai, d'insuffisance hépatique ; c'est ici surtout que nous pourrons trouver dans le syndrome urinaire quelques petits signes de l'insuffisance hépatique. Lorsque, dans le cas que nous signalons, il y a congestion hépatique concomitante, on note que l'organe est simplement tuméfié, la palpation fait reconnaître facilement une sorte de tension de l'hypocondre droit ; de plus cette tuméfaction s'accompagne d'endolorissement de la région et quelquefois d'un ictère plus ou moins léger, sans cependant que l'on puisse noter la décoloration des selles. L'on peut dire, enfin, que, chez les dilatés, cette congestion hépatique est si fréquente, qu'elle s'accompagne parfois de la ptose du rein droit, qui est chassé mécaniquement de sa loge.

C'est donc dans ces états que nous trouverons fréquemment l'indican dans les urines soumises à notre analyse. Il peut provenir certainement ou de l'intensité des fermentations intestinales qui se produisent dans l'estomac, ou de l'hypohépatie par congestion consécutive à la gastrite des dilatés. Parmi les substances nuisibles ainsi transformées ou élaborées par l'estomac ou par le foie malades, on peut incriminer de nombreux composés qui se produisent ainsi, par suite, dit Hayem, de l'élaboration vicieuse des matériaux de l'alimentation. Tels sont les principes dérivés des matières hydrocarbonées et des albuminoïdes, divers acides volatils et éthers

composés, peut-être aussi certains produits ammoniacaux (1).

De même que pour l'insuffisance hépatique on note la présence de l'urobiline dans les urines, on cite également l'urobilinurie chez les dilatés de l'estomac et en général dans tous les états inflammatoires de cet organe ; il y a là de quoi renforcer la théorie intestinale de l'urobilinurie qui est ainsi mise en parallèle avec l'indicanurie de même origine. Hayem dit que « le pigment le plus intéressant à rechercher chez les gastropathes est l'urobiline. L'urobilinurie coïncide souvent mais non toujours, avec une poussée congestive du côté du foie, se révélant par une tuméfaction qui porte sur les deux lobes ou sur l'un d'eux seulement et dans ce dernier cas le plus habituellement sur le lobe gauche ».

Hayem et G. Lyon ont noté, d'ailleurs, que dans des cas identiques « on trouve fréquemment une augmentation de l'indican. La signification de ce corps est encore mal précisée. C'est un chromogène dont la formation serait, d'après Pisenti, en rapport avec la production des triptopeptones. Son augmentation indiquerait une activité supplémentaire du pancréas » (2). On peut trouver également, dans le syndrome urinaire de malades atteints d'affections de l'estomac, diverses réactions chromogènes, analogues à celle de l'indican, entre autres celle que Rosenbach a publiée, qui consiste en une coloration rouge foncé, si l'on fait agir sur certaines urines l'acide azotique. Cette coloration devient très marquée et disparaît difficilement si l'on ajoute à la liqueur de l'ammoniaque ou du carbonate de soude. On n'a pas encore de renseignements bien précis sur l'origine et la signification de cette réaction ; elle semble, nous l'avons dit, analogue, par bien des points, à celle de l'indican. Elle peut s'observer chez les gastriques et chez les malades qui présentent des

(1) Hayem et G. Lyon. — *Maladies de l'estomac.*
(2) Id. — *Ibid.*

désordres gastro-intestinaux (diarrhée, constipation). Mais toutes ces réactions, précédemment citées, paraissent avoir de grands rapports avec la transformation intra-hépatique et l'élimination des composés sulfo-conjugés, forme sous laquelle sont transformés puis éliminés tous les composés de la série aromatique : phénol, indol, scatol, etc.

Il n'est pas inutile de citer à ce sujet l'opinion d'Albert Robin : « Le rapport du soufre incomplètement oxydé avec l'acide sulfurique total, ou coefficient d'oxydation du soufre, est en relation avec l'activité hépatique. Il augmente quand celle-ci s'accroît et diminue dans les insuffisances ; aussi pourrait-il être dénommé coefficient de l'activité hépatique. Quand l'abaissement de ce coefficient coïncide avec la présence de l'urobiline ou de l'uroérythrine, il prend d'autant plus de valeur. »

Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur l'étude de l'excès relatif du soufre incomplètement oxydé. Il nous faut insister ici sur les processus de putréfaction intestinale des matières albuminoïdes. Il résulte de ces divers processus la formation d'acides valérique, butyrique, sulfhydrique, la production d'ammoniaque, de leucine, de leucéine, de tyrosine, d'hydrogènes carburés et sulfurés. Nous devons mentionner enfin, et c'est ce qui nous intéresse particulièrement dans les maladies gastro-intestinales : l'excrétine, l'indol, le scatol, le crésol, le phénol, etc. A l'état normal, l'indol, le scatol, le phénol, le crésol sont transformés par oxydation en indoxyle, scatoxyle, qui, nous l'avons vu, s'unissent à l'acide sulfurique et donnent naissance à des sulfo-conjugués, les indoxysulfates et les scatoxylsulfates, dont une partie, dit Hanot, passe dans les urines. Aux acides de fermentation signalés plus haut, il faut ajouter les acides lactique, acétique, oxalique, les acides gras, l'alcool qui se forme dans l'intestin grêle aux

dépens des hydrates de carbone, l'acétone, la syntonine, la peptotoxine de Brieger, etc. (1).

Dans toutes les variétés d'entérite on peut rencontrer l'indican dans les urines, mais c'est notamment dans l'entérite cholériforme, le choléra infantile et la diarrhée verte des enfants. que l'on observe dans les urines de grandes quantités d'indican. On comprend qu'il en soit ainsi, car pour ces maladies le processus de fermentation intra-intestinal est très actif et le foie présente toujours un certain degré de congestion.

Dans l'ulcère simple du duodénum on trouve que l'urine contient un excès d'urée et d'acide phosphorique, de l'urohématine, de l'indican, parfois de l'albumine et des cristaux d'oxalate de chaux.

Dans le cancer de l'intestin, la présence de l'indican dans l'analyse des urines jointe au signe de l'hypoazoturie peut constituer une bonne indication, s'il s'agit d'un malade qui s'affaiblit de jour en jour. Dans l'occlusion intestinale l'indicanurie se produit, lorsque l'urine devient rare. Dans ce cas, on peut noter également la dysurie, le ténesme vésical, la polyurie succédant à l'anurie. La glycosurie peut également se manifester et persister même après l'intervention chirurgicale. Pour Albert Robin, l'indican apparaît dans certaines affections, mais sa présence dans les urines est soumise à différentes causes qui sont les suivantes :

1° Quand la portion sous-diaphragmatique du tube digestif est intéressée, non pas d'une manière quelconque, mais avec participation du système nerveux ganglionnaire abdominal ;

2° Quand les déchets organiques sont trop considérables pour la quantité de l'oxygène en circulation. Un des caractères de cet état se trouve dans la tendance au refroidisse-

(1) Hanot. — *Rapports de l'intestin et du foie.*

ment des parties découvertes chez les malades dont la température s'élève à un très haut degré (Gübler).

Les maladies de l'estomac et de l'intestin, en un mot toutes les altérations que présentent les diverses portions du tube digestif, peuvent, par différents mécanismes, faire apparaître l'indican dans les urines : c'est ce que l'on pourra voir dans le cours de nos observations cliniques.

Le scatol se trouve également intimement lié à l'indican ; ces deux corps, nous l'avons vu, se forment dans les mêmes conditions et se décèlent par les mêmes réactifs. — Nous n'insisterons pas davantage.

b) **L'indicanurie dans les maladies du cœur.** — Si nous étudions l'indicanurie dans la catégorie des cardiopathies, c'est que l'appareil circulatoire est intimement lié à la glande hépatique et les lésions de l'un de ces organes ne sont pas sans retentir sur l'autre. Le foie cardiaque se rencontre en effet fréquemment chez les cardiopathes ; chez ces malades il est donc facile de trouver de l'insuffisance fonctionnelle du foie.

L'urologie du foie cardiaque a été, d'ailleurs, très bien étudiée par Parmentier (1). Cet auteur nous apprend que les cardio-hépatiques ont une teinte jaunâtre du visage et des sclérotiques. Cette teinte, plus ou moins marquée suivant l'ancienneté de la cardiopathie, ne se trouve que rarement liée à un ictère vrai ou biliphéïque. Mais si l'on soumet les urines à l'analyse, on voit qu'elles contiennent toujours de l'urobiline et parfois de l'hémaphéïne.

Merklen dit que l'urobiline, qui est le pigment du foie dégénéré, est aussi celui du foie congestionné. Chez les cardiaques, les urines constitueront donc une source précieuse d'indications pronostiques et diagnostiques : on y trouvera

(1) Parmentier. — *Études cliniques et anatomo-pathologiques sur le foie cardiaque* (Thèse de Paris, 1890).

une quantité de phosphate deux fois plus considérable qu'à l'état normal ; on notera de très sensibles variations dans l'élimination de l'urée, de même que des variations dans la quantité d'indican urinaire. Et l'on peut dire que ces dernières variations dépendent de deux causes également importantes : de l'état des fonctions digestives et de la congestion hépatique.

On voit donc que l'appréciation de la qualité et de la quantité des urines reste nécessaire pendant tout le cours des cardiopathies. La présence d'éléments anormaux : albumine, sucre, urobiline, indican, les variations quantitatives de l'urée et des principaux principes excrémentitiels, les modifications de la densité, enfin, s'il est possible, l'estimation de la perméabilité rénale, donnent des renseignements dont on ne peut nier l'importance.

c) **L'indicanurie dans les intoxications.** — La plupart des intoxications sont susceptibles de se compliquer de congestion du foie. Nous avons rappelé, en effet, que la majorité des poisons, quel que soit leur mode d'introduction, va s'accumuler dans le parenchyme hépatique pour y séjourner plus ou moins longtemps et subir ensuite une transformation ou une destruction. C'est ainsi que l'on a mentionné la congestion du foie dans l'intoxication par l'oxyde de carbone, dans l'empoisonnement par divers caustiques : l'acide phénique entre autres, et même dans les auto-intoxications comme le diabète et la goutte. Parmi les maladies générales, dit Gilbert, on peut citer la leucocythémie, le purpura, le scorbut, mais bien plus les fièvres éruptives, particulièrement la variole et la scarlatine, etc. Nous reviendrons, d'ailleurs, sur ces maladies générales, qui ne sont, en somme, que des toxi-infections et, comme telles, peuvent atteindre le foie.

Dans les diverses intoxications, sous l'influence de lésions

intestinales ou d'altérations hépatiques produites par le poison, l'indican peut apparaître dans les urines en plus ou moins grande quantité.

Dans le phosphorisme aigu, le syndrome urinaire fournit des indications très intéressantes ; l'oligurie et même parfois l'anurie ont été constatées au cours de l'empoisonnement aigu par le phosphore. Les urines peuvent contenir du pigment biliaire, des traces d'indican et de scatol ; enfin il peut y avoir apparition concomitante d'un ictère dont le degré seul peut varier. L'albuminurie, dans ce cas, est en général peu abondante ; du reste, ses variations sont très grandes, et elle apparaît, dans la majorité des cas, à une époque assez tardive. L'urée diminue rapidement et peut même disparaître du nombre des éléments normaux de l'urine. Enfin il est intéressant de mentionner ici la leucine et la tyrosine. Frerichs en a, le premier, constaté la présence dans l'urologie du phosphorisme aigu. Ces deux derniers signes : leucinurie et tyrosinurie, nous fournissent une preuve de plus de l'altération de la cellule hépatique qui, nous l'avons vu, est aussi sensible à l'action du phosphore blanc qu'à la toxine de l'ictère grave.

Dans le saturnisme aigu ou chronique, l'indicanurie ne paraît pas avoir été souvent recherchée, nous ne possédons pas d'observations personnelles à ce sujet. Il doit se produire, sans doute, dans le chimisme hépatique et dans le processus de fermentation intestinal, des dédoublements qui peuvent transformer l'indol, détruire peut-être les matières albuminoïdes, car l'on connaît la grande affinité des sels de plomb pour les substances azotées ; c'est ce qui rend, en effet, si difficile leur élimination hors de l'organisme,

Il faut dire également que, si le foie est altéré, c'est surtout le rein, qui, à cet égard, supporte les frais de cette élaboration incessante des sels de plomb. Cette transformation et cette élimination par le rein constituent, en somme, dit M. Letulle, une réelle tendance à la guérison.

L'intoxication par le mercure ou hydrargyrisme s'accompagne souvent d'altérations hépatiques prépondérantes. On sait, en effet, que ce poison pénètre dans tous les organes : on le retrouve dans le sang, le foie, les muscles, les os, jusque dans le cerveau et le muscle cardiaque. Son siège de prédilection est le parenchyme hépatique dans lequel Gorup-Besanez a pu trouver du mercure un an après la mort. La sécrétion urinaire est très diminuée et va jusqu'à faire place à l'anurie ; les troubles gastro-intestinaux sont fréquents, une diarrhée intense peut parfois s'établir ; elle est la conséquence des nombreuses ulcérations qui se trouvent le long de la muqueuse du tube digestif. Les lésions du parenchyme rénal sont également marquées et font que les urines sont rares et contiennent une grande quantité d'albumine. L'indicanurie a été constatée maintes fois, et Salkowski a remarqué également la glycosurie et la présence de sédiments de carbonate et de phosphate de chaux dans les urines.

Dans l'arsénicisme, l'indicanurie est en rapport avec le degré de l'intoxication, car les lésions du foie et de l'estomac sont souvent très marquées. Du côté de l'estomac, on trouve de véritables plaques à caractère gangreneux, ainsi qu'une infiltration sous-muqueuse plus ou moins généralisée. Du côté du foie, on peut trouver ce viscère gras et augmenté de volume ; généralement on observe une dégénérescence granulo-grasseuse modérée avec nécrobiose commençante de la cellule hépatique. C'est dire que toutes les conditions sont avantageusement réunies pour que l'on trouve l'indican dans les urines. Du reste, comme le mercure, l'arsenic envahit presque tous les organes : on le trouve dans le tube digestif, dans le foie, les reins, le cerveau, le cœur et les muscles. Brouardel et Pouchet l'ont également rencontré dans les cheveux, alors qu'il avait disparu des autres organes.

Nous ne parlerons ici de l'alcoolisme aigu ou chronique

que pour dire combien, dans cette intoxication, les déterminations hépatiques sont fréquentes et, par suite, l'insuffisance fonctionnelle du foie. Nous parlerons surtout de l'indicanurie quand nous envisagerons la catégorie des diverses cirrhoses, qui ont souvent l'abus du vin et des liqueurs spiritueuses pour origine première.

Dans le morphinisme et le cocaïnisme, l'indicanurie peut être aussi mentionnée, car il existe des troubles gastro-intestinaux qui suffisent à en expliquer la pathogénie. Mais dans ces deux cas, on a noté beaucoup plus fréquemment la glycosurie et l'albuminurie qui, dans le cas de la morphine, sont surtout marquées dans la période d'abstinence de ce poison.

Les intoxications alimentaires peuvent également faire apparaître l'indican dans les urines, et cela, suivant que le foie est plus ou moins altéré primitivement. Il faut, naturellement, faire entrer ici en ligne de compte certaines conditions telles que la vacuité plus ou moins grande de l'estomac, l'état du tube digestif au moment du repas, l'état du rein et son degré de perméabilité.

d) **L'indicanurie dans les maladies du foie.** — Dans les maladies du foie, l'insuffisance hépatique se réduit souvent à un simple trouble fonctionnel passager qui ne peut se répercuter que très faiblement sur l'état général. D'autres fois, dit Gilbert, l'insuffisance est plus prononcée et se laisse deviner derrière les symptômes de la maladie causale. Mais ces insuffisances relatives ont toujours besoin d'être recherchées soigneusement et ne peuvent être affirmées que par l'analyse des urines.

Dans l'ictère, où le passage des pigments biliaires dans les urines se fait plus rapidement que l'imprégnation des tissus, on trouve généralement, à l'analyse, un excès de soufre incomplètement oxydé ; nous en fournissons la preuve dans

le cours de nos observations cliniques. L'indicanurie peut exister également, alors même qu'il s'agit d'un ictère sans pigments biliaires dans l'urine et même sans que l'on puisse y déceler aucune trace d'urobiline.

Dans l'ictère par pigments biliaires modifiés, dans l'ictère hémaphéïque proprement dit, les urines sont foncées, couleur de bière forte ; on y peut trouver facilement la réaction du pigment rouge brun ; elles renferment également, mais en proportions très variables et d'une façon plus ou moins constante : de l'urobiline et du chromogène de l'urobiline ; de l'uroérythrine dérivée par oxydation de l'urobiline ou de l'urochrome et enfin de l'hématoporphyrine qui, nous le savons aujourd'hui, provient d'une réduction de l'hémoglobine. Ce qui nous intéresse surtout ici, c'est la présence, dans ces mêmes urines, des corps de la série aromatique tels que le phénol, l'indol, le scatol, qui nous renseignent sur l'état fonctionnel du foie. Il est superflu de dire ici qu'il peut y avoir de grandes variations dans le taux de l'urée.

Dans l'ictère des nouveaux-nés, on signale également l'indicanurie ; de plus, l'analyse des urines fait reconnaître un excès d'urates et la présence fréquente de l'hématoïdine.

Dans l'ictère grave, les modifications que présente le sérum sanguin sont à rapprocher de celles fournies par les urines ; les altérations du sang sont en effet constantes : une certaine quantité d'hémoglobine est dissoute dans le sérum, le sérum sanguin est dit « laqué » ; il contient de la leucine, de la tyrosine, de la xanthine et de l'hypoxanthine. Comme l'a très bien fait remarquer Scherer, ces substances semblent provenir de la destruction des cellules hépatiques. Il en est de même, nous l'avons dit, pour les urines qui sont très diminuées comme quantité, présentent des pigments modifiés et de l'urobiline. Il y a de l'albumine, des cylindres hyalins ou granuleux, mais surtout divers composés comme

l'indican, la tyrosine, la leucine, la xanthine, la créatine, des substances analogues aux peptones que l'on trouve également en grande abondance. Gilbert nous apprend que la teneur en chlorures, phosphates, sulfates, est toujours fortement diminuée.

Dans les angiocholites qui sont si fréquentes parmi les infections du foie, l'examen des urines, pratiqué chaque jour, permet de suivre, en même temps que les altérations et les troubles fonctionnels du parenchyme hépatique, les troubles de la santé générale qui ne manquent presque jamais.

A côté des pigments biliaires normaux que l'analyse décèlera dans les urines, on trouvera les corps que nous avons mentionnés plus haut : urobiline, leucine, tyrosine, qui, avec l'indican, semblent se retrouver toujours ensemble dans le syndrome urinaire de l'insuffisance hépatique. On notera également dans les angiocholites la présence de l'albumine en quantité plus ou moins considérable et une diminution très marquée du taux de l'urée.

Dans la lithiase biliaire, Gilbert et Fournier nous montrent que l'on constate assez souvent dans les urines de lithiasiques de l'urobiline et de l'albumine. L'albumine peut disparaître promptement après les phénomènes douloureux et semble liée à un trouble réflexe de la circulation rénale. Dans ce même cas, l'indicanurie et la glycosurie ont été signalées ; nous ajouterons également que la présence de l'acétone dans les urines a été mentionnée par Laurenz.

Si, dans l'urologie du cancer massif du foie, on trouve aussi de l'indican et du scatol, il existe également, dans de nombreux cas, une diminution considérable de la quantité des urines émises et un notable abaissement du taux de l'urée. La toxicité des urines est considérablement augmentée, ce qui, nous l'avons vu, constitue un excellent signe d'insuffisance hépatique.

Dans les diverses cirrhoses du foie, le syndrome urinaire est également fort important à étudier. Dans les diverses analyses que nous avons faites, nous avons fréquemment constaté la présence de l'indican dans les urines ; de plus, les urines des cirrhotiques subissent facilement la fermentation ammoniacale. On y trouve également de la leucine, de la tyrosine qui témoignent de l'oxydation incomplète des matières azotées. L'urée est de plus diminuée, les urines très toxiques et l'on trouve la glycosurie alimentaire.

Dans la maladie de Laënnec, le syndrome urinaire que l'on rencontre à la période d'état indique la part précise que prend la cellule hépatique aux altérations cirrhotiques. La quantité des urines est fortement diminuée, c'est ce qui explique leur augmentation de densité. De plus, elles contiennent un pigment rouge brun et, additionnées d'acide azotique, donnent la réaction hémaphéïque de Gübler. On trouve de l'indican, de l'albumine, des corps analogues aux peptones, de la leucine. de la tyrosine, etc.

Dans la congestion active du foie, l'analyse des urines permet de déceler, même au début de l'affection, la présence de l'urobiline et de l'indican. On peut noter en outre l'existence de pigments et d'acides biliaires. La glycosurie alimentaire a été également mentionnée. La congestion du foie est habituelle dans la dilatation de l'estomac, c'est ce qui peut expliquer l'apparition de l'indicanurie, qui peut trouver une autre cause aussi dans les processus de fermentation de la cavité gastrique. On sait que le professeur Bouchard a rencontré 309 gros foies chez des malades dyspeptiques, soit environ une proportion de 48 pour 100. Dans cette statistique, les cas de congestion active sont très fréquents. Dans le foie cardiaque, l'analyse des urines est particulièrement intéressante. On trouve d'abord une diminution du volume et une augmentation de la densité, il y a de l'hypoazoturie. Les chlorures et

les phosphates sont en très grande quantité. L'indicanurie et l'urobilinurie sont en rapport avec l'état du parenchyme hépatique. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est presque toujours positive. On rencontre souvent aussi, à côté de l'urobiline, des pigments modifiés, particulièrement le pigment rouge brun.

Dans la cirrhose tuberculeuse simple, les urines sont rares, foncées, urobiliniques ; elles contiennent souvent alors une grande quantité d'albumine, d'indican, de scatol et des pigments biliaires normaux.

e) **L'indicanurie et le syndrome urinaire dans les maladies infectieuses.** - Nous étudierons maintenant le syndrome urinaire dans les maladies infectieuses ; c'est souvent, en effet, au moyen de l'examen des urines que nous pourrons avoir des indications complémentaires sur le degré de l'infection et sur l'état des organes d'élimination.

Variole. — Dans l'infection variolique, les lésions du foie sont si fréquentes que tous les éléments du syndrome urinaire de l'insuffisance hépatique peuvent se trouver réunis. Dans l'infection variolique, la quantité des urines est un peu diminuée et oscille aux environs d'un litre. Robin, dans son *Essai d'urologie clinique* de la variole, fournit comme signe constant une augmentation de la densité de 1026 à 1035 chez l'adulte, et de 1015 à 1035 chez l'enfant. Les urines présentent une hyperacidité manifeste, leur coloration paraît plus foncée que normalement et, au repos, elles laissent déposer une grande quantité d'acide urique et d'urates. Il y a une augmentation du taux de l'urée, sauf cependant dans les formes graves de la maladie, lorsqu'il s'agit, par exemple, de varioles hypertoxiques. On note une diminution sensible des chlorures en même temps que l'apparition de matières extractives très importantes à notre point de vue : la créatine, la xanthine, la leucine et la tyrosine ;

une quantité plus ou moins grande d'indican, du scatol, tous signes qui dénotent, surtout dans les formes sérieuses, un état de méïopragie hépatique. L'albumine est fréquente, comme dans toutes les infections, d'ailleurs ; mais elle est légère et transitoire. Frerichs a également trouvé, dans les urines des varioleux, de l'acide valérianique ; et Pouchet une ptomaïne liquide très toxique D'après Auché et Jonchères, la toxicité est généralement un peu inférieure à la toxicité normale (1).

Dans les formes hémorragiques de la variole, l'indican apparaît en plus grande quantité ainsi que le scatol. L'urée, le chlorure de sodium, les phosphates sont notablement abaissés, les matières extractives (leucine, tyrosine, xanthine) sont très augmentées. La présence de l'albumine serait constante en dehors même des hématuries. D'après Montefusco, quant à la toxicité urinaire, elle paraît également très diminuée.

Scarlatine. — Dans la scarlatine normale, à la période d'état, les urines sont rares ; elles présentent une coloration très foncée, leur densité augmente dans de fortes proportions ainsi, du reste, que l'acidité et le taux de l'urée. Sous l'influence de l'acide azotique, on obtient la formation de cristaux d'azotate d'urée ; l'acide urique en grande quantité apparaît sous la forme de sédiments briquetés. Par contre, il y a une diminution très marquée des chlorures et des phosphates. L'indicanurie a été signalée surtout dans les formes hyperthermiques de la maladie et dans certaines scarlatines anormales. L'indican peut exister aussi concomitamment avec les peptones, surtout dans les complications gastro-intestinales ou hépatiques. Enfin, Luff a trouvé, dans l'urine des scarlatineux, une petite quantité d'une base organique cristal-

(1) Auché et Jonchères. — Toxicité urinaire dans la variole (*Soc. de Biol.*, 1894).

lisable, soluble dans l'eau et se comportant comme les alcaloïdes. Nous n'insisterons pas ici sur l'albuminurie qui est extrêmement fréquente dans la scarlatine et peut s'y rencontrer à tous les degrés. Il en est de même, d'ailleurs, de la peptonurie, ainsi que de la présence de l'acétone dans les urines.

Rougeole. — Dans la rougeole, l'urologie est, dans la grande majorité des cas, identique à celle de la variole. L'indol, le scatol, les matières extractives se rencontrent souvent, et leur fréquence paraît être en rapport avec la gravité de la toxi-infection.

Suette miliaire. — Dans la suette miliaire, les urines sont diminuées, parfois jusqu'à la suppression complète; ces variations sont sous la dépendance de l'abondance des sueurs. La coloration peut varier, il s'agit, en général, d'une coloration rougeâtre, et les urines présentent, au repos, des sédiments abondants. L'indican y a été constaté ainsi d'ailleurs que l'albumine.

Grippe. — Les urines sont émises en quantité moins considérable que normalement ; il y a, par suite, augmentation de la densité. L'analyse permet de déceler, même dans les formes légères, la peptone, l'urobiline et l'indican. Huxham avait insisté sur la coloration jaune pâle de ces urines et sur l'absence de sédiments briquetés, éléments qui peuvent servir à distinguer la grippe du rhumatisme polyarticulaire aigu.

Coqueluche. — Dans la majorité des cas, les urines sont normales; on peut y noter cependant une acidité élevée, résultant d'une trop grande abondance d'acide urique libre. Le glycose y a été rencontré également, ainsi toutefois que l'indican et l'albumine. L'indol et le scatol n'y ont été, à vrai dire, qu'à l'état de traces infinitésimales.

Érysipèle. — Les urines des érysipélateux sont, en général, rares, foncées en couleur, presque toujours albu-

mineuses. On y observe des hématies, des cylindres hyalins ou épithéliaux, mais la présence des corps de la série aromatique n'a pas été sérieusement recherchée jusqu'à ce jour. Il y a de fortes présomptions pour trouver l'indican dans ces urines, car la dégénérescence granulo-graisseuse de la cellule hépatique s'observe souvent dans le cas d'érysipèles toxiques ; de même, une lésion hépatique préexistante influe sur la marche clinique de l'érysipèle, et cette influence est d'autant plus mauvaise que la cellule hépatique est altérée (1). On conçoit donc toute l'importance que présente, ici, la recherche de l'indicanurie comme signe d'insuffisance fonctionnelle du foie.

Fièvre typhoïde. — Dans la fièvre typhoïde, la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures est, dans la période d'état de la maladie, inférieure à la normale. L'urine des typhoïdiques présente une coloration particulière, une teinte dite « bouillon de bœuf », à reflets verts, rouges ou bruns (Gübler et Robin). Il y a une augmentation considérable de la densité et de l'acidité. Dans la première semaine, le taux de l'urée s'élève sensiblement, puis il s'abaisse ensuite progressivement pendant la période d'état et la convalescence. On note également la diminution des chlorures et des phosphates. La présence des matières extractives dans les urines constitue un signe très important, qui peut renseigner, assez exactement, sur l'état fonctionnel du foie ; la leucine et la tyrosine se montrent d'autant plus constamment que le cas est plus grave ; quant à la créatine, à l'indol et au scatol, ils varient suivant le degré de l'infection. C'est de ce syndrome urologique spécial que M. Robin tire des caractères pronostiques : une quantité d'urine au-dessous de 800 grammes, à reflets rouges ou verdâtres, une densité inférieure à 1020,

(1) Bridiers de Villemor. — *De l'érysipèle dans les maladies du foie.*

les matériaux solides abaissés au-dessous de 40 grammes, l'urée au-dessous de 15 grammes, beaucoup d'albumine et beaucoup d'indican, tels sont les caractères de l'urine dans les cas graves et mortels.

Une urine abondante couleur bouillon de bœuf, une excrétion élevée des matériaux solides, d'urée, d'acide urique ; une densité forte, des sédiments peu abondants et constitués par des principes organiques, de l'albumine à dose minime et une petite quantité d'indican, tels sont les caractères généraux de l'urologie dans les cas favorables (1).

Lorsque l'on a affaire à une fièvre typhoïde d'une très grande intensité, la quantité d'indican peut être considérable ; dans ce cas le foie est toujours gravement atteint, et l'on trouve également, avec les corps de la série aromatique : de l'hémaphéïne, de l'uroérythrine, de l'urohématine, substances répandues abondamment dans les urines. Il en est, à peu près de même, dans le typhus exanthématique où l'on constate de l'indican, de la tyrosine, de la xanthine.

Dans les formes adynamiques de la dothiénentérie ou du typhus, les urines ont une teinte vert glauque ; la consistance est visqueuse, la quantité très abaissée (au-dessous d'un litre) ; la densité est à 1019 ; les matériaux solides, à 40 ; l'urohématine est absente, mais l'indican atteint son maximum.

Dans la forme cérébrale, l'urologie a été complètement étudiée par M. Albert Robin, qui a montré l'augmentation notable des phosphates terreux, de même que cet auteur, a observé dans la forme thoracique une coloration rouge foncé, une odeur urineuse aromatique, une augmentation considérable de l'acide urique et surtout la présence de l'hémaphéïne et de l'uroérythrine. Nous aurons d'ailleurs l'occa-

(1) Albert Robin. — *Les urines dans la fièvre typhoïde.*

sion de revenir, dans un prochain chapitre, sur ces deux derniers corps.

Choléra. — Dans le choléra, le syndrome urinaire mérite une mention spéciale. La première urine émise au moment de la crise est rare, trouble, de faible densité ; elle contient beaucoup d'albumine, très peu d'urée et de chlorures. On y trouve également de l'indican en quantité notable, attribuable, pour les uns, à l'intensité des fermentations intestinales et, pour les autres, aux lésions hépatiques concomitantes.

On sait, en effet, que dans l'infection cholérique, le foie est pâle et anémié ; il présente, à la coupe, des taches grisâtres d'aspect jaune sale qui peuvent également se rencontrer à la superficie de l'organe.

L'examen microscopique fait reconnaître que les travées cellulaires sont déformées et ont perdu leur disposition radiée. Il y a, aussi, une très forte distension des capillaires par les globules sanguins. La cellule hépatique est surtout atteinte et présente de grandes déformations ; quelques-unes présentent la dégénérescence granulo-graisseuse. Les noyaux sont considérablement augmentés de volume et présentent parfois une division en noyaux secondaires. Enfin, Hanot et Gilbert ont décrit une lésion cellulaire qu'ils nomment tuméfaction transparente, que nous avons eu l'occasion de mentionner plus haut.

Les signes d'urologie clinique sont donc très importants à étudier dans l'infection cholérique. D'autres caractères pathologiques se rencontrent également dans les urines, tels que : les variations de l'acidité, l'augmentation de l'acide phosphorique, l'albuminurie, la glycosurie, tous signes qui ne nous intéressent pas directement et sur lesquels nous ne pouvons insister davantage.

G. — Nouveaux signes d'insuffisance hépatique.

1. **Uroérythrine.** — Parmi les divers composés que l'on trouve au cours d'une analyse d'urines, chez un malade présentant diverses altérations hépatiques, il est une substance qui se rapproche, à beaucoup de points de vue de l'urobiline, et qui peut également être considérée comme un signe d'insuffisance fonctionnelle du foie : nous voulons parler de l'uroérythrine.

L'uroérythrine est un pigment que l'on rencontre assez souvent dans les urines ; il contribue à colorer en rouge plus ou moins foncé les dépôts sédimenteux que l'on rencontre au fond des bocaux dans les urines soumises à l'analyse. Ce fait se produit surtout chez les malades atteints d'une affection fébrile, ou à la suite d'un désordre gastro-intestinal, amenant un léger degré de congestion hépatique. Ce pigment, que l'on peut reconnaître facilement dans les urines, a été spécialement étudié par Gautrelet dans sa *Spectrocospie critique*, et nous pouvons dire ici que cet auteur admet, comme signe caractéristique de l'uroérythrine, deux bandes à droite et à gauche de la raie D du spectre, bandes d'absorption non mentionnées jusqu'à présent dans les traités de physique et qui ressemblent, dit Hénocque, à celles du spectre de l'urobiline pathologique ou bien à la superposition du spectre de l'indican à celui de l'urobiline. Cette précision, due à l'examen spectroscopique, permet même de doser ces substances, surtout quand elles sont en proportions très minimes et échappent, par ce fait même, à tout autre genre de mensuration. Il paraît aujourd'hui établi que l'uroérythrine peut être considérée comme une transformation directe de la bilirubine, étant donnée l'affinité particulière des cristaux

d'acide urique pour tous les pigments urinaires et en particulier pour l'uroérythrine.

Dans certaines urines d'hépatiques, on pourra donc trouver une association diverse de pigments provenant d'un trouble passager ou permanent de la cellule hépatique et, comme le dit Vieillard : « La conclusion sémiologique certaine à retirer de toutes ces notions sur les pigments urinaires pathologiques : uroérythrine, urobiline et pigments biliphéïques, est que tous décèlent un trouble fonctionnel du foie plus ou moins grave et correspondent soit à une destruction incomplète des pigments sanguins dans le foie, soit encore à une déviation dans le cours des pigments hépatiques.

Tyrosine. — La tyrosine, que l'on trouve aussi dans les urines de malades présentant un degré plus ou moins atténué d'altérations de leur parenchyme hépatique, se rattache aux composés benzoïques par une de ses réactions. Ce corps a pour formule $C^9H^{11}AzO^3$; fondu avec une base, la potasse par exemple, il donne naissance à un acide $C^7H^6O^3$, dit acide paraoxybenzoïque, qui est également un isomère de l'acide salicylique.

Si l'on veut préparer la tyrosine, on procédera de la même façon que pour la leucine, que nous aurons d'ailleurs à étudier plus loin. Pour cela, on fait agir, dans le même récipient, de la baryte ou de l'acide sulfurique étendu sur la corne et les matières albuminoïdes. On peut trouver la tyrosine, de même que la leucine, dans les diverses sérosités et les liquides physiologiques de l'organisme. La leucine existe également toute formée dans la cochenille. Quant à la tyrosine, lorsqu'on fait évaporer la solution dans laquelle elle est contenue, elle cristallise en aiguilles soyeuses, groupées en étoiles. Elle est très peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Cette substance se dissout facilement dans les acides

et dans les alcalis. La tyrosine est un acide amide de même que le glycocolle et la leucine. En faisant agir la potasse sur la tyrosine, sous l'action de la chaleur il se produit une décomposition; il y a dégagement d'ammoniaque et formation d'un mélange d'acide acétique et d'acide paraoxybenzoïque. Il y a également décomposition de la tyrosine, lorsque cette substance est soumise à l'action de la chaleur seule ; il y a là production d'une base et perte d'anhydride carbonique. Ce dédoublement est analogue à celui de la leucine qui se décompose en CO^2 et amylamine.

Leucine. — La leucine est un corps connu depuis longtemps. Elle a pour formule $C^6H^{11}(AzH^2)O^2$. Proust en fit la découverte au siècle dernier (1818) et lui donna le nom d'oxyde caséeux, parce qu'il l'avait trouvée dans la putréfaction des vieux fromages, comme on la trouve de même dans les fermentations.

Fourcroy avait également signalé la leucine dans la putréfaction cadavérique, et notamment chez les sujets morts et immergés depuis longtemps dans l'eau. Dans ces conditions il se produit des modifications dans les téguments, modifications que l'on désigne, en médecine légale, sous le nom de gras de cadavre Fourcroy parvint à isoler la leucine du gras du cadavre et lui donna le nom d'aposépédine. La leucine prend naissance, nous l'avons dit, dans tous les processus de décomposition ; elle se produit dans la putréfaction du fromage, du gluten, des matières amylacées, dans l'action de la potasse ou de l'acide sulfurique sur diverses matières azotées, telles que les fibres musculaires, la corne, la laine, la gélatine et les matières albuminoïdes en général. On la trouve accompagnée du glycocolle et de la tyrosine, dans les diverses réactions qui servent à la déceler.

On a trouvé également la leucine dans les divers viscères de l'homme et des animaux, dans le pancréas et son liquide

de sécrétion, dans les glandes vasculaires sanguines (thymus, rate, appareil thyroïdien), dans les glandes salivaires, dans les divers liquides sécrétés par l'économie et enfin dans le foie qui, dans certains cas spéciaux, en renferme une quantité notable. Sa présence a été notée également dans le tissu pulmonaire, mais en quantité très faible. On la rencontre également dans les urines, où elle accompagne souvent l'albumine, et les éléments anormaux contenus dans l'urine. Enfin elle constitue un indice sur lequel on peut compter, par la place qu'elle occupe dans le syndrome urinaire, chez les malades présentant, au cours des pyrexies, des modifications et des altérations du parenchyme hépatique.

Nous allons maintenant envisager un autre signe également important. Mais tout d'abord, disons qu'il est utile de faire remarquer que les troubles des fonctions hépatiques échappent souvent à toute constatation directe, car il s'en faut que l'ictère, par exemple, soit en corrélation constante avec eux ; quant à la coloration des fèces, ce signe en lui-même ne saurait avoir une bien grande valeur.

Le signe important que nous voulons mentionner a été bien étudié par Lépine qui a contribué à nous le faire connaître. Il s'agit du dosage du soufre non complètement oxydé, contenu dans l'urine. S'il s'agissait simplement de l'acide sulfurique, ce signe, dit Lépine, ne serait pas nouveau, car la relation qui, théoriquement, doit exister entre l'évacuation par l'intestin d'une bile riche en taurine et le chiffre de l'acide sulfurique de l'urine a déjà été indiquée, notamment par M. Zuelzer ; mais il faut considérer ici le soufre incomplètement oxydé que renferme l'urine dans ses rapports avec le soufre à l'état d'acide sulfurique, attendu que c'est ce dernier rapport qui peut fournir le plus de notions sur l'état des fonctions hépatiques. Et nous pouvons affirmer, avec Lépine, que dans bon nombre de cas où il

existe un trouble certain dans le chimisme hépatique, et notamment dans les fonctions biliaires, l'excès relatif de soufre incomplètement oxydé constitue une des principales anomalies de l'urine analysée.

Bien que très importante, cependant, et pouvant certainement être considérée comme un nouveau signe d'insuffisance hépatique, cette anomalie a encore été peu étudiée. Elle ne paraît même pas longuement traitée par les urologistes ; d'ailleurs, parmi ces derniers, Thudicum en Angleterre (1) et Méhu en France (2) sont ceux qui consacrent à la question du soufre incomplètement oxydé les développements les plus étendus. M. Zuelzer dit, après avoir rappelé que M. Strumpell a constaté une fois de l'acide hyposulfureux dans l'urine d'un typhique et après avoir rapporté une opinion de Betz relative à la résorption par l'intestin du sulfure d'ammonium, dit explicitement que la quantité de soufre incomplètement oxydé est ordinairement très faible ; sauf le cas de cystinurie, elle ne dépasse pas quelques milligrammes.

Pour doser le soufre incomplètement oxydé, voici un procédé assez couramment employé : quand on se propose simplement de déterminer la quantité de soufre non oxydé que renferme une urine sans se préoccuper de la nature des corps auxquels le soufre est combiné, la méthode est très simple. Neubauer et Vogel conseillent de précipiter l'acide urique de l'urine et de diviser le liquide filtré en deux parties égales. Dans une moitié on détermine directement l'acide sulfurique, et dans l'autre, en chauffant avec de l'acide chlorhydrique et du chlorate de potasse, il se produit un dégagement de chlore. La différence entre les quantités d'acide sulfurique trouvées dans les deux déterminations indique la proportion

(1) *A Treatise of the Pathology of the urine.*
(2) *L'urine normale et pathologique.*

de soufre qui ne se trouvait pas primitivement sous forme de sulfate.

Si l'on préfère un procédé plus rapide, il vaut mieux, pour oxyder complètement le soufre, évaporer l'urine et calciner le résidu dans une capsule de platine en présence du nitrate de potasse et du carbonate de soude.

En résumé et nous donnerons ici les conclusions de Lépine et Guérin :

1° Il est possible chez l'animal, soit en établissant une fistule biliaire dans la cavité péritonéale, soit en maintenant, pendant quelques heures, les voies biliaires sous pression, de déterminer le passage dans l'urine d'une proportion extraordinaire de soufre incomplètement oxydé. La majeure partie de ce soufre est difficilement oxydable, ce qui est une raison de plus pour admettre qu'il a une origine biliaire, la taurine et ses dérivés étant fortement oxydables ;

2° Chez l'homme, lorsque l'excrétion de la bile est gênée, on peut constater la même anomalie de l'urine, à un degré moins prononcé. En général, elle est passagère, si bien qu'en très peu de jours, elle peut être suivie d'un état inverse ou d'un retour à l'état normal. En tout cas, ce qui la caractérise d'une manière essentielle, ce n'est pas l'accroissement du soufre incomplètement oxydé, c'est l'augmentation de la proportion du soufre difficilement oxydable.

CHAPITRE QUATRIÈME

Observations cliniques

OBSERVATION I

(personnelle)

Marie L.. , 64 ans ; infirmerie des femmes, n° 8, hospice Sainte-Marguerite. — Malade depuis trois mois ; le début de l'affection a été insidieux, les symptômes gastro-intestinaux ont prédominé au début, la malade présente une vieille endocardite mitrale. Sa cardiopathie a évolué lentement, mais a retenti sur le foie d'une façon très notable ; elle présente actuellement un foie cardiaque assez volumineux et c'est ce qui nous intéressera particulièrement, au sujet de l'examen des urines.

Au début de l'affection, il y a eu d'abord des troubles de l'appétit des plus manifestes ; des troubles gastro-intestinaux apparurent ensuite, entremêlés de palpitations et d'accès de suffocation. L'abdomen s'est alors développé lentement mais progressivement, et la malade ressentait, à ce moment, une douleur sourde, mais persistante, au niveau de l'hypocondre droit. La percussion et la palpation abdominales font reconnaître l'existence d'une ascite notable. On note également de l'œdème des membres inférieurs et une suffocation en rapport avec l'ascite. La palpation dénote que le foie est nettement hypertrophié et dépasse le rebord des fausses côtes de quatre à cinq travers de doigt. La pression, à ce niveau, est douloureuse. La rate, sensible à la percussion, paraît manifestement augmentée de volume.

La langue est rouge et vernissée ; enfin la teinte générale des téguments est subictérique, sans que la coloration soit cependant trop marquée.

L'auscultation du cœur fait entendre un léger souffle systolique au foyer mitral ; un éclat diastolique au niveau de la zone aortique, une arythmie plus marquée lorsque la malade s'agite, et enfin un léger éréthisme cardio-vasculaire. Le pouls est petit et assez fréquent.

Du côté du poumon, on ne note rien d'intéressant.

Les reins ne paraissent pas atteints. La quantité d'urine est normale.

Il n'y a aucun trouble du côté du système nerveux.

L'examen des urines systématiquement pratiqué nous a fait trouver les éléments anormaux suivants, que nous considérons comme signes

certains d'une insuffisance hépatique en évolution : d'abord de l'indican, que nous avons trouvé en grande quantité (coloration bleu-ciel foncé), ensuite des traces de scatol, reconnues à la coloration rose du liquide contenu dans la partie supérieure du tube à essai. Nous savons, en effet, que l'indican seul est soluble dans le chloroforme.

Enfin nous avons également trouvé, au cours de cette analyse, la leucine et la tyrosine en quantités notables.

Nous pouvons donc affirmer ici que l'insuffisance hépatique de cette malade apparaît d'une façon très manifeste, et qu'on ne peut incriminer ici les fermentations d'origine alimentaire comme cause de l'indicanurie, la malade étant au régime lacté.

OBSERVATION II

(personnelle)

Marie M..., 20 ans, domestique ; salle Sainte-Julie, n° 18, hôpital de la Conception. Aucun antécédent pathologique ; entre le 10 mai 1903, malade depuis trois jours ; a présenté tous les symptômes d'une variole hypertoxique : quand nous l'examinons, nous ne trouvons aucune trace d'éruption, mais un rash scarlatiniforme très marqué, disparaissant par places sous l'empreinte du doigt ; la coloration de ce rash est surtout marquée aux régions inguinales, à la face antérieure des avant-bras et à la figure. L'agitation de la malade est extrême, l'hyperthermie considérable. Les urines sont excrétées en très petite quantité, suffisamment cependant pour que nous puissions y déceler une forte quantité d'indican. Le scatol y est aussi trouvé dans les mêmes proportions. Nous n'avons pas eu le temps ici de rechercher la leucine et la tyrosine.

La malade meurt le lendemain de son entrée à l'hôpital. L'autopsie, pratiquée trente heures après la mort, nous fait reconnaître une dégénérescence complète du foie qui présente une coloration mastic très évidente.

OBSERVATION III

(personnelle)

Marie G....., journalière, 24 ans ; salle Sainte-Marguerite, n° 17, hôpital de la Conception. A son entrée, l'éruption variolique est très confluente ; au début, le délire est violent et la température se maintient élevée, même plusieurs jours après l'éruption ; la prostration et

l'adynamie font suite à cette période ; la suppuration a lieu lentement, difficilement et fait place à une desquammation généralisée, qui remplit, de plaies de mauvais aspect, le corps de la malade. Les téguments présentent les altérations que l'on rencontre chez les brûlés : tout l'épiderme est enlevé ; les fonctions de la peau ne s'exerçant plus, la diarrhée survient en même temps que l'infection augmente ; l'état général devient rapidement mauvais et la malade meurt, avec une température voisine de 42°. Dans tout le cours de la maladie, l'analyse nous a montré de l'indican et du scatol dans les urines ; ces composés se sont trouvés en grande abondance, notamment la veille de la mort, alors que la toxi-infection s'était emparée de tout l'organisme.

A l'autopsie, pratiquée vingt-quatre heures après la mort, nous avons trouvé le foie manifestement dégénéré. A la surface, nous reconnaissons, par places, la coloration mastic, signe manifeste d'une profonde altération cellulaire.

Disons enfin que, pendant tout le cours de sa maladie, cette malade a été tenue à la diète lactée absolue et que l'on ne peut attribuer aux fermentations intestinales, d'origine alimentaire, la présence de l'indol et du scatol dans les urines.

OBSERVATION IV

(E. Taylor)

Il s'agit d'un malade ayant présenté une atrophie jaune aiguë du foie. La dégénérescence de l'organe a été, chez lui, rapide et profonde. L'autopsie, faite six heures après la mort, a fourni à l'auteur un foie pesant seulement 900 grammes. Le parenchyme présentait une coloration jaunâtre très manifeste, et l'examen microscopique faisait reconnaître une destruction presque totale des cellules hépatiques.

Il est regrettable que, dans ce cas si intéressant, l'indican n'ait pas été recherché ; disons cependant que l'auteur a pu isoler et caractériser la leucine et l'acide aspartique, deux corps que nous pouvons, par conséquent, considérer comme témoins d'une altération hépatique reconnue à l'autopsie.

OBSERVATION V

(personnelle)

Thérèse T..., 23 ans, ménagère ; salle Sainte-Julie, n° 31, hôpital de la Conception. Aucun antécédent pathologique ; entre à l'hôpital

le 10 mai. Le début de sa maladie remonte au 8 mai et se signale par de violents frissons, une rachialgie pénible et des vomissements presque incoercibles. Signalons également les hémorragies nasales du début. L'éruption commence à paraître le 10 mai et devient rapidement confluente : le délire est cependant léger, malgré l'élévation notable de la température. Nous procédons alors à de nombreuses analyses d'urines et nous trouvons de fortes quantités d'indican. La teinte visible à la partie inferieure du tube à essai est d'un bleu très foncé ; le scatol est décelé par une coloration rougeâtre très manifeste.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de notre collègue M. Béchard).

Joseph S..., journalier, 15 ans ; salle Sainte-Émilie, n° 11, hôpital de la Conception. N'a eu dans ses antécédents et jusqu'à cet âge aucune maladie digne d'être notée. Les premiers symptômes de la variole se font ressentir le 10 mai, et le 11 mai notre malade entre à l'hôpital. L'éruption, rapidement confluente, est terminée le 13. La température descend légèrement, après être restée plusieurs jours aux environs de 39°. La réaction nerveuse est très marquée et l'on constate un violent délire de paroles et d'actions.

Notre malade, bien entendu, est mis, dès son entrée dans le service, au régime lacté absolu ; il ne prend, comme médicament, que de l'acétate d'ammoniaque et de l'éther opiacé, tous remèdes qui n'influent en rien sur la présence des composés aromatiques dans l'urine ; cependant nous trouvons, à l'analyse, de l'indican et du scatol en quantité notable.

OBSERVATION VII

(personnelle)

César V..., marchand de vins ; salle Sainte-Émilie, n° 13, hôpital de la Conception. Entré le 5 mai ; n'a jamais été vacciné et présente dans ses antécédents un alcoolisme assez marqué, ce qui explique le violent délire de la période d'invasion (variole).

L'éruption se fait assez rapidement et arrive bientôt à la confluence. La suppuration s'établit normalement, et malgré le délire vespéral la température n'est pas très élevée. Notre malade ne présente, à ce moment, aucune complication ; il n'y a pas de phénomènes gastro-intestinaux et il est soumis au régime lacté. Nous procédons à l'analyse de ses urines et nous trouvons de fortes quantités d'indol et

de scatol. Nous avons eu affaire ici à une forme grave de la maladie ; le foie a dû, chez notre malade, être fortement atteint par l'infection, à laquelle la cellule hépatique n'a pu résister. Nous avons trouvé, d'ailleurs, dans les urines, les preuves de ces troubles fonctionnels du foie. Cependant, il est peut-être bon de faire ici une restriction, étant donnée la présence, dans ce cas, d'un alcoolisme chronique concomitant.

OBSERVATION VIII

(Paul Sicard)

Le nommé R..., âgé de 52 ans, épicier, vient réclamer nos soins en mai dernier, à 9 heures du soir, pour une stomatite qui le faisait beaucoup souffrir ; nous lui prescrivons un traitement calmant, qui paraît rapidement agir ; ce malade se plaignant d'être dyspeptique, nous lui conseillons de faire usage de l'Eau de Vichy, source des Célestins. Il nous appelle de nouveau chez lui, huit jours après notre première visite ; il nous raconte qu'il s'est fait extraire deux dents, auxquelles il attribuait la cause de son affection. L'ayant examiné avec attention, nous constatons que la langue est rouge, épaisse, sillonnée de crevasses, le pourtour alvéolaire des dents qu'on a enlevées est gangrené, l'haleine est fétide.

Interrogé, le malade raconte qu'il urine beaucoup, trois litres par jour. Nous demandons à examiner ses urines qui contiennent 65 grammes de glycose par litre. Soumis au régime et à un traitement énergique : antipyrine, alcalins, iodure de potassium, etc., le taux du sucre a baissé, en un mois, de 65 à 5 grammes. La quantité d'indican, qui est considérable, se maintient aussi forte en ce moment qu'au début de la constatation du diabète.

OBSERVATION IX

(personnelle)

Baptistin B..., 24 ans, sans profession ; salle Sainte-Émilie, n° 14, hôpital de la Conception. On ne possède aucun renseignement sur la date de l'invasion et de l'éruption de la variole, ni sur les symptômes qui ont marqué le début de l'affection, notre malade étant atteint de démence précoce. La période de suppuration se caractérise par son intensité ; la température se maintient, à ce moment, aux environs de 39°.

L'examen des urines, pratiqué dès les premiers jours de l'entrée du malade, nous fait reconnaître la présence d'une petite quantité de scatol.

L'indican donne, à l'analyse, une teinte plus foncée.

Il n'est pas inutile ici de dire que l'on a mentionné l'indican dans les urines de malades atteints d'affections nerveuses. Nous ne croyons pas, cependant, que, dans le cas qui nous accupe, on doive incriminer la démence précoce. D'ailleurs, dans ces sortes d'affections, les composés de la série aromatique ne se rencontrent dans les urines qu'à l'état de traces suffisantes pour donner une légère coloration azurée pendant la réaction.

OBSERVATION X

(personnelle)

Alexandre G..., 8 ans ; salle Sainte-Eugénie, n° 28, hôpital de la Conception. Cet enfant a toujours joui d'une excellente santé. Il entre à l'hôpital le 12 mai, quatre jours environ après l'apparition de l'éruption variolique. Les symptômes du début ont été assez atténués; il n'y a pas eu de délire, ni de trop forte hyperthermie. Au moment où nous l'examinons, la température est au voisinage de 38°.

Malgré la petite quantité des urines, nous pouvons cependant en recueillir suffisamment pour en faire l'analyse. L'indican s'y trouve en petite quantité, et l'on remarque des traces de scatol. Nous ferons remarquer que, dans ce cas où la variole a été bénigne et le foie, par conséquent, peu touché, l'indol et le scatol se sont trouvés en petite quantité dans les urines. L'état général de ce petit malade s'est, en effet, maintenu bon et il est actuellement en pleine convalescence.

OBSERVATION XI

(Lépine et Guérin)

Nous allons montrer ici, avec observations à l'appui, les cas d'insuffisance hépatique dans lesquels l'analyse fait constater un excès relatif de soufre incomplètement oxydé.

M..., âgé de 35 ans, cordonnier, entre le 14 février dans le service de Lépine, lit n° 50. C'est au mois de décembre dernier qu'il a éprouvé le premier accès de colique hépatique ; depuis lors, il en est survenu plusieurs autres, chacun accompagné d'ictère et de douleur dans la région de l'hypocondre droit. Actuellement le foie déborde de plus de

quatre centimètres le rebord des fausses côtes. Ictère assez marqué ; selles unpeu argileuses; appétit conservé; dédoublement du deuxième bruit du cœur. Le 20 février, nouvelle crise ayant duré de quatre heures de l'après-midi à minuit. Le matin, la teinte ictérique des téguments est plus accusée. L'urine a été analysée deux fois : 1° deux jours après l'entrée du malade ; 2° après la crise du 10 février. La première fois, le rapport du soufre de l'acide sulfurique préexistant au soufre total a été 63 ; la seconde fois, 58. La crise a donc été suivie d'une augmentation du soufre incomplètement oxydé.

OBSERVATION XII

(Lépine et Guérin)

Ictère par obstruction, vraisemblablement causé par une dégénérescence cancéreuse. Augmentation passagère, mais considérable du soufre incomplètement oxydé.

B..., cultivateur, âgé de 61 ans, très vigoureux, mais fort maigre, entre dans le service de Lépine le 20 juin, lit n° 25. Cet homme a toujours joui d'une parfaite santé, sauf dans les trois derniers mois pendant lesquels il a perdu l'appétit et est devenu incapable de travailler. Il y a cinq jours seulement qu'il a remarqué, après avoir ressenti une forte démangeaison, que son corps était devenu jaune. Actuellement la conjonctive et toute la surface du corps présentent une belle coloration jaune un peu safranée ; l'hypocondre droit est sensible à la pression ; le foie n'est pas augmenté de volume ; les bruits du cœur sont faibles et réguliers, sans autre anomalie ; le pouls est à 88 ; les selles sont décolorées. Les jours suivants, le malade reprend un peu d'appétit. Au bout de quelques jours, vers le 22 juin, on note une exacerbation de l'ictère, puis, sans que la coloration ictérique se soit modifiée ultérieurement, il sort sur sa demande.

Dans les urines, l'analyse faite par M. Guérin a fait trouver 30 pour 100 de soufre incomplètement oxydé.

OBSERVATION XIII

(Debary)

M... Antoine, 2 ans et demi ; aucun antécédent héréditaire. Antécédents personnels : coqueluche à l'âge de 15 mois. A trois reprises différentes, il eut des convulsions. Sa santé est bonne depuis. A la fin

de décembre, il fut opéré par M. le professeur Phocas pour un testicule tuberculeux. Depuis l'opération, l'enfant reste languissant, souffreteux, il a maigri beaucoup ; l'appétit est très capricieux. Il est triste, ne joue plus, pleure facilement. Son sommeil est agité, entrecoupé de cauchemars, de cris, de contractions musculaires, de mâchonnement : tous ces prodromes surviennent successivement. Enfin, apparurent des vomissements incessants qui forcent les parents à le conduire à l'hôpital le 22 mars. Après examen du malade, on porte le diagnostic de méningite ; l'enfant en a tous les symptômes. Le 24 mars, sous l'influence du calomel pour combattre la constipation, l'enfant eut deux selles vertes et dures. Il succombe le 27, après avoir eu de la contracture de tous les muscles et du trismus. Les urines ont été examinées : elles étaient très rares, ne contenant ni sucre ni albumine. On trouve de l'indican et une légère fluorescence laissant croire à un peu d'urobiline.

Autopsie. — Les poumons présentent une infiltration tuberculeuse massive et des granulations en évolution. Les ganglions médiastinaux sont caséeux et ramollis à droite. Foie gras des phtisiques, présentant quelques granulations tuberculeuses visibles à la coupe. La rate est remplie de nodules tuberculeux. L'examen des intestins montre des ulcérations tuberculeuses dans l'iléon et dans le cæcum, au niveau de la valvule de Bauhin.

En résumé, on avait affaire à de la tuberculose généralisée, où l'on trouve à la fois de l'indican et de l'urobiline.

OBSERVATION XIV

(Sicard)

Nous sommes appelé dans le courant du mois d'août, à 10 heures du soir, auprès de la dame R... Marie, âgée de 26 ans, accouchée depuis quatre jours. L'accouchement était normal. L'entourage de la malade nous raconte que la dame R..., quelques minutes après avoir avalé un bol de bouillon, a été prise de vertiges, presque immédiatement suivis d'une violente crise de nerfs ayant duré trois à quatre minutes. Cette dame, dont nous sommes le médecin depuis une dizaine d'années, a toujours joui d'une excellente santé. Un examen très attentif de sa personne nous indique qu'elle s'est mordu la langue ; son intelligence paraît obtuse, elle répond avec hésitation à toutes nos questions. Nous apprenons que, depuis le matin, elle est très agitée, qu'elle ne trouve aucune bonne place dans son lit, qu'elle urine avec difficulté et que ses urines sont peu abondantes et sédimenteuses.

Nous prescrivons le repos le plus absolu, n'autorisant, auprès de la parturiente, que les personnes indispensables pour les soins à lui donner. Nous lui faisons administrer un lavement avec 4 grammes de chloral hydraté. On vient de nouveau nous quérir vers les 4 heures du matin, nous assistons, de cette heure-là à 5 h. 30, à quatre crises d'éclampsie assez violentes, se succédant de vingt minutes en vingt minutes ; nous ajoutons du calomel au traitement et faisons administrer un deuxième lavement avec 2 grammes de chloral et quelques gouttes de laudanum. Revenu auprès de la malade vers 10 heures du matin, nous la trouvons reposant tranquillement ; on nous dit qu'elle a encore eu deux ou trois crises très faibles après notre départ dans la nuit. Nous emportons, en nous retirant, les urines que nous avions prié de nous conserver : nous trouvons très peu d'albumine ; précipitées par le sous-acétate de plomb et filtrées, nous recherchons la présence de l'indican par les divers réactifs que nous avons l'habitude d'employer : nous constatons qu'il en existe une grande quantité. A partir de ce moment, notre malade, qui a l'heureuse chance de s'être tirée de ce mauvais pas, va de mieux en mieux et ses urines, journellement analysées, ne présentent pas de traces d'albumine au troisième jour ; quant à l'indican, il a continué à diminuer progressivement avec le mieux ; à peine, en constatons-nous des traces le quatorzième jour, époque où notre malade entrait définitivement en convalescence. Nous ajoutons que, pendant toute cette période, la malade a été soumise au régime lacté le plus absolu.

OBSERVATION XV

(Debarry)

M... Carmen, 9 ans, entre à l'hôpital le 14 mars. Cette enfant a été nourrie au sein, mais elle eut de la soupe de très bonne heure, ce qui explique le gros ventre. Elle est atteinte, en plus, d'une gibbosité de la quatrième vertèbre dorsale où s'est formé un abcès qui s'est ouvert spontanément.

Dans ses antécédents héréditaires, on trouve que son père et sa tante sont morts de tuberculose. Elle fut d'abord soignée dans le service de M. Phocas pour son mal de Pott ; elle entre ensuite dans le service de M. le professeur Ausset, le 14 mars, avec le diagnostic de néphrite ; elle présente en effet de l'œdème des jambes, des membres supérieurs et de la face. Il y a de l'hyperesthésie, de la cryesthésie ; les urines sont rares, elles contiennent 1 gr. 75 d'albumine par litre. Quelques jours après, l'enfant présente une dyspnée considérable

et l'on pense à une complication pulmonaire. La toux est continuelle, sans expectoration. A l'auscultation, on trouve de la submatité aux deux sommets et des râles de congestion pulmonaires, probablement dus à de nombreux foyers de tuberculose.

Dans toute la base, râles fins de bronchite. Les urines présentent une quantité notable d'indican. La malade meurt brusquement en syncope le 17 mars. L'autopsie, faite vingt-quatre heures après la mort, montre, au niveau de la cinquième côte, un foyer caséeux communiquant par une fistule avec l'extérieur. Les poumons, principalement au sommet, sont remplis de nombreuses granulations tuberculeuses, avec caséification en certains endroits surtout.

Légère adénopathie trachéo-bronchique ; le cœur est flasque et pâle.

Le foie est volumineux, pâle, jaunâtre ; il pèse 950 grammes et présente de nombreux foyers de dégénérescence amyloïde, mais pas encore de lésions tuberculeuses appréciables à l'œil nu. Les reins pèsent 75 grammes ; ils sont assez gros, pâles et en dégénérescence amyloïde.

OBSERVATION XVI

(Gilbert et Weil)

Nous avons observé deux malades qui présentaient de l'indican dans leurs urines, et nous désirons attirer l'attention sur la signification que l'on peut accorder à ce symptôme dans ces cas particuliers, sans vouloir encore en généraliser la portée. Nos malades étaient de petits diabétiques. L'un d'eux, après avoir eu jusqu'à 90 gr. de sucre par jour dans ses urines, n'en présentait plus à aucun moment de la journée. Le second, dont la glycosurie oscillait au début entre 3 et 4 gr., avait vu celle-ci disparaître, grâce au traitement par l'extrait de foie ; pourtant, le traitement cessé, son urine contenait du glycose quotidiennement pendant la période digestive. Nos deux malades possédaient, outre la glycosurie digestive sponstanée ou provoquée, un gros foie, de l'urobilinurie, de l'hypoazoturie, tous les signes enfin de l'insuffisance hépatique, de plus leurs urines contenaient de l'indican. L'élimination de ce corps fut suivie pendant une quinzaine de jours, en recueillant leurs urines, toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit. Elle se montra à peu près continue, avec des maxima très marqués dans les urines du matin, de 3 à 9 heures, et dans les urines de la digestion, de 2 à 4 heures de l'après-midi. Il faut noter que ces malades n'avaient ni diarrhée, ni constipation.

Chez le premier malade qui n'avait plus que de la glycosurie alimentaire expérimentale, l'indican disparut sous l'influence d'une seule dose de poudre de foie (10 gr.) pendant quatre jours, et l'urobiline fut remplacée dans les urines par son chromogène.

Chez le deuxième, une première dose de poudre de foie fit cesser la glycosurie et l'urobilinurie, pendant que persistait l'élimination de l'indican. Le glycose ayant reparu au bout de quarante-huit heures, une deuxième dose de poudre de foie supprima complètement le glycose, l'urobiline et l'indican ne se montrèrent point pendant trois jours. Il semble donc que le foie ait une action indiscutable sur l'apparition de l'indican dans l'urine, comme il en présente une sur celle de l'urobiline. Peut-être même ces deux actions sont-elles de même ordre, si l'on admet, ce qui est certain pour l'indican, l'origine intestinale de l'urobiline. Le foie sain exercerait sur ces corps une action d'arrêt, et l'indicanurie serait un symptôme nouveau d'insuffisance hépatique.

OBSERVATION XVII

(Gilbert et Weil)

C..., 38 ans, peintre, hôpital Broussais, salle Lassègue, n° 9. Antécédents héréditaires : bacillose du côté paternel.

Antécédents personnels : à l'âge de 15 ans, attaque de rhumatisme articulaire aigu. A 30 ans, abcès froid dans la région sous-maxillaire droite. Puis surviennent plus tard des abcès multiples dans la région lombo-sacrée. Deux abcès persistent encore dans la région du grand trochanter. Le malade tousse depuis un an ; il n'a jamais eu d'hémoptysie. Depuis quatre semaines, il crache beaucoup, perd ses forces et maigrit.

État actuel, 17 janvier : grand amaigrissement du malade. Système pileux bien développé. Cicatrices des anciens abcès froids et fistules. Doigts hippocratiques. L'auscultation permet de constater une infiltration diffuse tuberculeuse des deux poumons avec cavernes et désintégration des sommets. Rien à signaler du côté de l'appareil circulatoire. L'examen du tube digestif montre un léger liseré saturnin, quoique le malade n'ait jamais eu de coliques saturnines. Langue blanchâtre, appétit conservé, digestion bonne. Le malade va régulièrement à la garde-robe; ni diarrhée, ni constipation. Les selles sont moulées et bien colorées. Le foie est gros et déborde de quatre travers de doigt le rebord des fausses côtes. La rate ne dépasse pas le rebord costal ; les urines contiennent un peu d'albumine : deux litres par jour. Elles renferment beaucoup d'indican.

Diagnostic. — Phtisie ulcéreuse à marche subaiguë, s'accompagnant d'un gros foie gras et peut-être amyloïde. L'analyse de l'urine de vingt-quatre heures montre (22 janvier) :

Volume	2.000 grammes.
Urée totale	23 —
Acide phosphorique	1 —
Chlorures	12-30
Sucre et urobiline	0
Indican	quantité notable.

Une glycosurie alimentaire pratiquée donne des résultats négatifs. L'indican existe d'une façon continue dans l'urine, sans que le malade, nourri au deuxième degré, avec du lait comme boisson, ait des troubles digestifs. Le 27 janvier, on donne une dose d'extrait de foie (12 gr.). Le 28 janvier, l'indican existe encore dans les urines : deuxième dose d'extrait de foie ; le 29 janvier, l'indicanurie a cessé et ne se montre pas davantage, le 30 janvier. On supprime alors le traitement opothérapique. Le 31 janvier, l'indican reparaît dans l'urine en grande quantité. Le malade n'a point de troubles intestinaux. L'état général s'est plutôt un peu amélioré depuis son entrée à l'hôpital et l'on ne pouvait s'attendre à une prompte terminaison, quand dans la nuit du 31 janvier, sans crise d'étouffement, le malade est trouvé mort dans son lit.

A l'autopsie, on constate l'infiltration diffuse des deux poumons par des noyaux caséeux ; au sommet : des cavernes.

La rate est ferme, brillante, 250 gr., semble légèrement amyloïde. Les reins pèsent 320 gr., ils sont violacés, la capsule n'est pas adhérente ; la substance corticale, légèrement diminuée, contient un petit tubercule ; l'intestin est d'une coloration normale, non congestionné ; il ne présente comme seules lésions que deux très petites ulcérations tuberculeuses larges comme des lentilles, dans l'iléon. Le foie pèse 2.300 gr.; il est jaunâtre, moins foncé que normalement. Il contient un peu de sang, pas de calculs dans la vésicule. L'examen microscopique permet de constater des lésions assez discrètes dans le foie ; un peu de congestion et de sclérose jaune dans les espaces portes. L'architecture normale du lobule est conservée, la majorité des cellules se colore bien tant pour le noyau que pour le protoplasma. On trouve seulement, dans la périphérie des lobules de Kiernau, de la dégénérescence graisseuse, mais, même dans les cellules dégénérées, le noyau se colore normalement. Rien à signaler dans les autres organes, si ce n'est de la congestion dans le rein et des lésions dégénératives des *tubuli contorti.*

Cette observation montre :

1° Qu'il existe une forme de gros foie gras dans la tuberculose pul-

monaire chronique qui s'accompagne uniquement d'indicanurie, en l'absence de toute lésion intestinale ;

2° Que l'indicanurie est fréquemment un symptôme de l'insuffisance hépatique. Souvent associée à d'autres signes, elle peut se voir isolément. Il semble même que ce soit un symptôme précoce.

CONCLUSIONS

I. — Le foie est insuffisant lorsque la cellule glandulaire n'est plus au niveau de sa tâche et qu'il y a diminution ou suppression de ses multiples fonctions physiologiques.

II. — L'insuffisance hépatique est surtout fréquente dans les toxi-infections. Les localisations hépatiques dans ces dernières maladies sont susceptibles de faire apparaître l'indican dans les urines.

III. — Tout en admettant que l'on trouve l'indican dans la plupart des urines, il ne faut pas oublier, et c'est là un fait important, de distinguer l'indican normal et l'indican pathologique ; notre procédé de dosage nous permet d'éliminer le premier et de déceler plus facilement le second.

IV. — La présence, dans les urines, des corps de la série aromatique, indique un état de méïopragie hépatique, paraît constituer un symptôme précoce de l'hypohépatie et peut être mise au nombre des signes du petit hépatisme. La recherche de l'indicanurie et de la scatolurie, sans être d'une exactitude scientifique rigoureuse, n'en fournit pas moins un moyen clinique des plus simples pour apprécier, en l'absence de fermentations intestinales, l'état d'intégrité de la cellule hépatique.

V. — On peut donc dire, avec Carles (de Bordeaux), qu'un foie normal retiendra pas mal d'indican, qu'un foie

pathologique en laissera beaucoup passer, si bien que l'on aura ainsi un indicateur nouveau de l'insuffisance fonctionnelle de cet organe.

VI. — Nous avons procédé à un grand nombre d'autopsies de sujets morts de varioles hémorragiques. Chez la majorité, le foie était complètement dégénéré (foie mastic). Les signes urinaires de l'insuffisance hépatique ont été trouvés plus ou moins fréquemment. L'indicanurie n'a jamais manqué.

VII. — A tous ces éléments de diagnostic, il faut encore ajouter la présence, dans les urines, de l'uroérythrine, de la leucine, de la tyrosine, de la xanthine, l'excès relatif de soufre incomplètement oxydé, et divers autres produits de désassimilation qui viennent compléter le syndrome urinaire de l'insuffisance hépatique.

VIII. — Enfin, nous devons dire que les malades dont les urines ont fait l'objet de nos analyses ont été, pour la plupart, constamment maintenus au régime lacté, lequel, en réduisant au minimum les fermentations intestinales, a supprimé ainsi une cause d'erreur.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 13 Mai 1904.
Le Recteur,
A. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 13 Mai 1904.
Le Doyen,
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

PETITPAS (P). — De l'indicanurie, étude pathogénique et séméiologique. Thèse de Paris (1896).

DEBARY. — De l'indicanurie et de sa valeur symptomatique, principalement dans la tuberculose (Lille, 1898).

GILBERT et WEIL. — De l'indicanurie, symptôme d'insuffisance hépatique (*Comptes-rendus de la Société de Biologie*. Paris, 1898).

GAREISO (A.). — Sobre la presencia del indicán en las orinas. 1900.

WESENER (J.-A.). — The relations of indicanuria and oxaluria to gastro-intestinal fermentation (Chicago, 1901).

DUCAMP. — De l'insuffisance hépatique (*Montpellier-Médical*, 1902).

VIRES. — Syndrome urinaire de l'insuffisance hépatique au début (*Montpellier-Médical*, 1902).

REGOLO (R.-C.). — Del significato clinico dell'indicanuria nelle affezioni del fegato (*Policlin.*, Roma, 1900).

GOUGET (A.). — L'insuffisance hépatique (Paris, 1902).

DUCAMP. — Insuficiencia hepatica (*Jurado Med. Farm.*, Madrid, 1902, p. 244-245).

INGELRANS et DEHON. — Recherches sur la valeur clinique de quelques signes urinaires considérés comme révélateurs de l'insuffisance hépatique.

GUEZDA (J.). — Recherches de l'indoxyle dans certaines urines pathologiques (*Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, Paris, 1903).

LÉPINE. — Sur un nouveau symptôme du trouble de la fonction biliaire (*Revue de Médecine*, 1881).

SCHIFF. — Rôle du foie dans les intoxications.

MONIDLOWSKY (S.). — L'indican chez l'enfant.

ROGER. — Action du foie sur les poisons.

DEBETS DE LACROUSILLE. — Contributions à l'étude de l'indican dans les urines. Valeur séméiologique de l'indicanurie. 1901.

SABATIER. — Urine bleue. Thèse de Paris, 1859.

SICARD. — Indol, indican, indigo. Thése de Paris.

OLIVE (Georges). — De l'indicanurie en général et particulièrement dans la grossesse et la puerpéralité. Paris, 1898.

MAURY (Henry). — Contribution à l'étude de l'insuffisance hépatique et de son diagnostic par la glycosurie alimentaire. Toulouse, 1897-98.

BROUARDEL. — L'urée et le foie. Paris, 1877.

HERTER and WAKEMAN. — The influence of hepatic, renal and other cells upon the transformations of indol and phenol.

AJELLO (G.). — L'indicanuria nelle malattie del fegato (*Giorn. internaz. d. Sc. med. Napoli*, 1901).

FAHM. — Untersuchungen des Urins auf Indicans tuberculoser und nicht tuberculoser Kinder (*Correspond. Blatt für Schweitz Aerzte*, 1893).

G. PISENTI. — Sui rapporti fra l'azione del succo pancreatico sulle sostanze albuminoïdi e la quantità di indicano nelle orine. 1887.

HALLIBURTIN. — Text book of clinical Physiology and Pathology. 1891.

ABAYTUA (Rodriguez Y). — La insuficiencia hepatica. Madrid, 1900.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7

CHAPITRE PREMIER

Le syndrome urinaire dans l'insuffisance hépatique 11

CHAPITRE DEUXIÈME

L'insuffisance hépatique proprement dite 17

A. — Rôle de la cellule hépatique. — L'hépato-pancréas 19
B. — La rate et l'insuffisance hépatique 22
C. — Le foie dans les infections 23
D. — Des fonctions complexes du foie. Les signes de l'insuffisance 25

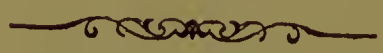
CHAPITRE TROISIÈME

Considérations sur l'indicanurie et sur quelques nouveaux signes d'insuffisance hépatique 35

A. — L'indican normal 35
B. — L'indican et les produits de désassimilation 36
L'indol. — Le scatol 39
C. — L'indican proprement dit 41
Procédés pour la recherche de l'indican 44
D. — Quelques hypothèses sur la genèse de l'indicanurie 48
E. — L'indicanurie expérimentale 51
F. — L'indicanurie dans les maladies s'accompagnant de lésions du foie 53
a) L'indicanurie dans les maladies de l'estomac 53
b) L'indicanurie dans les maladies du cœur 59
c) L'indicanurie dans les intoxications 60
d) L'indicanurie dans les maladies du foie 63
e) L'indicanurie et le syndrome urinaire dans les maladies infectieuses 67

G. — Nouveaux signes d'insuffisance hépatique..... 73
Uroérythrine..... 73
Tyrosine..... 74
Leucine..... 75

CHAPITRE QUATRIÈME

Observations cliniques 79

CONCLUSIONS..... 93
BIBLIOGRAPHIE..... 95